

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



Representación jeroglífica de la palabra "cerebro", encontrada por primera vez en el papiro 'Edwin Smith' que data del año 1600 a. C. donde se describen al detalle numerosos casos de cirugía traumática por heridas de guerra.

Resúmenes del IX Congreso de la AADEA.

Presentación

Vigésimosexto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

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

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- LITERATURA COMENTADA:**
- 4 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 6 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 8 Síndrome Antifosfolípídico**
José Luis Rodríguez García
- 12 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 15 Oftalmología**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 16 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 19 Nefrología**
Ana Ávila Bernabeu
Adoración Martín Gómez
- 22 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 23 Hipertensión Pulmonar**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román
- 25 Miopatías Inflamatorias**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román
- 27 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Adelina García Robles
- 28 Genética**
Javier Martín Ibañez
Ana María Márquez Ortiz
- 29 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 31 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 33 Enfermedad de Behçet**
Ana Celia Barnosi Marín
- 34 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 36 Enfermedades Autoinflamatorias**
Juan González Moreno
Inés Losada López
- 38 Resúmenes del IX Congreso de la AADEA**
Córdoba, 16 y 17 de febrero de 2018

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 11, Volumen 2
Noviembre de 2018

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María Jesús Castillo Palma, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, Rocío González León, Juan González Moreno, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Ana María Márquez Ortiz, Adoración Martín Gómez, Javier Martín Ibañez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.



Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

Diseño de portada y maquetación:
Miguel Ángel Molina
Tlf: +44 7522134539
Email: mamolinagarcia@gmail.com

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGÉSIMO SEXTO NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos. En esta ocasión, junto a los clásicos comentarios de la literatura reciente, encontrareis los resúmenes de las comunicaciones presentadas en el IX Congreso de la AADEA celebrado en Córdoba el pasado mes de Febrero. Por motivos ajenos a nuestra voluntad no hemos podido contar con los artículos de fondo que caracterizan a nuestra publicación, esperemos reincorporarlos en el próximo número.

En el apartado de próximos eventos podéis encontrar información sobre la IV edición del Máster de Enfermedades Autoinmunes que la AADEA organiza en colaboración con la Universidad de Huelva, de cuya calidad habla el elevado número de preinscripciones solicitadas, el Curso de Residentes que se celebrará en Antequera el próximo mes de Noviembre y el próximo Seminario de Autoinmunidad que se celebrará en Jaén en Octubre de 2019. Eventos todos ellos que contribuyen a la formación y diseminación de conocimientos en lo que respecta a las Enfermedades Autoinmunes.

Como siempre esperamos que sea de vuestro agrado.

Un fuerte abrazo.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

ÚLTIMAS RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, et al. *J Rheumatol* 2018 Sep 1. pii: jrheum.171459. [Epub ahead of print]

En esta reciente publicación se detalla el trabajo realizado por un grupo canadiense (The Canadian SLE Working Group), compuesto por un panel de reumatólogos nacionales y un paciente, representativo de la asociación nacional de pacientes (Canadian Arthritis Patient Alliance), para establecer recomendaciones de evaluación y monitorización en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), para lo que, por primera vez, se utilizó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [BMJ 2008;336:924]), con las ventajas que supone para el paciente. Inicialmente, las preguntas de interés, sobre las que debían plantearse las recomendaciones de evaluación y monitorización (no se incluyeron aspectos de tratamiento), fueron elaboradas por miembros con actividad asistencial de la Canadian Rheumatology Association. En un

siguiente paso se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, incluyendo estudios observacionales, en su mayoría, y ensayos clínicos aleatorizados. La calidad de las evidencias de los estudios localizados fue baja o mediana, lo que supuso que las recomendaciones fueran condicionadas, más que de peso. Con esta información se elaboraron tablas de decisión que se discutieron en reuniones presenciales y a distancia. Al final, se establecieron 15 recomendaciones para su aplicación en pacientes adultos y pediátricos. Tres recomendaciones, centradas en aspectos de diagnóstico, actividad de la enfermedad y daño acumulado, sugieren como de interés el uso de una medida validada de actividad clínica en cada visita y un registro anual de la puntuación de daño acumulado. Se establecen recomendaciones de peso para la evaluación de los factores de riesgo vascular, así como la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La en el periodo perinatal y la vacunación anual contra la gripe estacional. Las recomendaciones incluyen algunas condiciones para el caso de la osteoporosis, osteonecrosis, evaluación perinatal y los cribajes del cáncer de cérvix y la infección por los virus de la hepatitis B y C. Al final

se concluye la necesidad de llevar a cabo estudios más solventes que permitan establecer recomendaciones de mayor peso para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con LES.

Comentarios

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, monitorización y tratamiento de los pacientes con LES, reducen la variabilidad en su manejo clínico y mejoran la atención que se les presta. Se han publicado diferentes GPC y recomendaciones (<https://goo.gl/MeM79j>), con distintas características de tipo sociodemográfico, clínico y metodológico, en relación con su extensión, calidad o consistencia (Arthritis Care Res 2015;67:1440). Las GPC incluyen en su elaboración las preferencias de los pacientes y pueden evaluarse con el instrumento AGREE II (Can Med Assoc J 2010;182:E839). En nuestro País, el Sistema Nacional de Salud ha desarrollado una GPC sobre LES (<https://goo.gl/iwLEbt>) que analizada tiene una valoración media en los seis apartados establecidos de 97,5%. Esta GPC canadiense tendría menor valoración media, en concreto en los apartados de alcance y objetivos y el de aplicabilidad.

COMPARACIÓN DE LA UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE CRIBAJE DE INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO, FRENTE A LA INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA, PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Jeong S, Yang D, Lee W, et al. Semin Arthritis Rheum. 2018 Mar 30. pii: S0049-0172(17)30736-9 [Epub ahead of print]

Esta revisión sistemática (RS) con metanálisis, compara las características diagnósticas de dos técnicas de determinación de anticuerpos anti-nucleares (ANA), enzimo-inmunoanálisis (EIA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI), en el cribaje de pacientes con sospecha de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren primario (SSP) y esclerosis sistémica (ES). Para la búsqueda de la literatura se utilizó la información disponible hasta 2017 en las bases de datos, Medline, Embase, Cochrane, Web of Science y Scopus. Se localizaron 33 estudios que incluyeron 3.976 pacientes con EAS, de los que 2.839 tenían LES, 610, SSP y 1.002, SSc; por otra parte, como controles hubo 11.716 enfermos con otros procesos y 8.408 sujetos sanos. En el

modelo bivalente de efectos aleatorios, los estadísticos combinados de exactitud diagnóstica fueron: sensibilidad (Se) de EIA, 87,4%, frente a IFI, 88,4%, para el conjunto de EAS; 89,4%, frente a 95,2%, para LES; 88,7%, frente a 88,4%, para SSP; y 85,4%, frente a 93,6%, para ES, respectivamente; y especificidad (Ep) de EIA, 79,7%, frente a 78,9%, para el conjunto de EAS; 89,1%, frente a 83,3%, para LES; 89,9%, frente a 86,8%, para SSP; y 92,8%, frente a 84,2%, para ES, respectivamente. En general no hubo diferencias significativas entre ambos métodos para ninguna de las EAS, salvo en el caso del LES, en el que la Se de la IFI fue superior que la del EIA.

Comentarios

La determinación de ANA es fundamental para el diagnóstico de las EAS. La IFI, utilizando células Hep-2, se considera la prueba oro. En general, las técnicas de EIA son útiles para detectar los ANA, aunque se considera que tienen menor exactitud diagnóstica que la IFI. No obstante, en términos de operatividad, las pruebas de EIA pueden ser más eficientes. La IFI puede requerir más tiempo y ser más compleja, con menos reproducibilidad, debido a la subjetividad de su interpretación, pero, la introducción de los métodos automatizados de determinación de ANA-IFI puede facilitar su aplicación en la práctica clínica, manteniendo su reproducibilidad (J Immunol Res 2017;2017:6038137), al menos para la concordancia cualitativa de

un resultado positivo entre las técnicas manual y automatizada (Semin Arthritis Rheum 2018 Mar 27. [https://goo.gl/3ZQY2j]). Los autores concluyen con esta RS que ambas técnicas diagnósticas de cribaje tiene una capacidad operativa similar; en la medida en que son igual de importantes la Se y la Ep, su utilidad diagnóstica es alta; además, la odds ratio diagnóstica en ambas es elevada, lo que indica una importante capacidad discriminativa entre sanos y enfermos.

CALIDAD DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE SE PUEDE OBTENER EN INTERNET

Reynolds M, Hoi A, Buchanan RRC. Lupus. 2018 Aug 16:961203318793213. [Epub ahead of print]

Los autores de esta revisión evaluaron la validez, fiabilidad y legibilidad de la información que pudieron obtener en la red sobre el lupus eritematoso sistémico (LES), siempre y cuando la página estuviera relacionada con el LES, no estuviera publicada para médicos, ni pudiera ser modificada por los lectores, ni fuera un meta buscador, ni tuvieran publicidad, ni tampoco requiriera registro para su acceso. Se requirió también la certificación "Health on the Net Code" (HoN). La búsqueda de páginas en la red se llevó a cabo en GoogleTM, BingTM y YahooTM, con el término "systemic lupus erythematosus", y se recopilaron las 25 primeras salidas en cada uno de ellos. Para evaluar la comunalidad se realizó otra búsqueda con los términos "SLE" AND "lupus" en Google. La calidad de la información escrita en los sitios de la red se evaluó con el instrumento validado DISCERN (valores entre 16-80). No se valoró la exactitud de la información concreta incluida en las páginas. La fiabilidad de los sitios se estableció con los estándar

Estadísticos combinados de exactitud diagnóstica de las pruebas de EIA e IFI en el conjunto de los estudios revisados

Estadísticos		Enfermedades Autoinmunes			
		EAS	LES	SSP	ES
Sensibilidad %	EIA	87,4	89,4	88,7	85,4
	IFI	88,4	95,2	88,4	93,6
Especificidad %	EIA	79,7	89,1	89,9	92,8
	IFI	78,9	83,3	86,8	84,2

EAS: conjunto de las enfermedades autoinmunes sistémicas; EIA: enzimo-inmunoanálisis; ES: esclerosis sistémica; IFI: inmunofluorescencia indirecta; LES: lupus eritematoso sistémico; SSP: síndrome de Sjögren primario.

res de JAMA (valores entre 0-4) y la legibilidad con el instrumento Gunning Fog Index (puntuación ideal de comprensión universal, 7-8). Se observó una importante coincidencia en los resultados de las búsquedas de los lugares web realizadas con las diferentes estrategias. Para cada descriptor, “systemic lupus erythematosus”, “SLE” y “lupus”, las puntuaciones medias del DISCERN (47.7±13.2, 46.4±14.2 y 45.2±10.1) fueron de calidad baja-media, similar a la publicada para otros procesos; la puntuación de los

estándares JAMA (1.3±1.2, 1.4±1.3 y 1.2±1.0) también fue baja, y el promedio de legibilidad de los sitios web (9.3±3.4, 10.0±3.1 y 11.1±2.7) fue aceptable. No hubo diferencias significativas entre ellos en ningún caso.

Comentarios

Se concluye en este estudio, que los lugares de la web proporcionan información de calidad baja-mediana para los pacientes con LES, con independencia del buscador que se utilice. Por otra parte, esta calidad

es muy variable según qué lugares se visiten y el orden de aparición en la búsqueda no conlleva más o menos calidad. Tampoco la fiabilidad de la información es apreciable. Con respecto a la legibilidad de las páginas, parece más aceptable, siendo necesario solo un nivel intermedio de formación académica para entender las ideas que se expresan. Estos aspectos son importantes a la hora de “aconsejar” a los pacientes en sus búsquedas a través de la red, lo que ya es una pregunta habitual en la consulta.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Costa de la Luz de Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

LAS AFECCIONES PULMONARES EN EL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: ATENCIÓN A LAS BRONQUIECTASIAS...

P. Dieudé. L'Actualité Rhumatologique 2017: 395-397.

La utilización cada vez más frecuente del TC Torácico de alta resolución, ha situado la afectación del árbol respiratorio como la comorbilidad extraarticular más frecuente de la artritis reumatoide (AR), llegando a detectarse en el 50 % de los pacientes, de los que sólo el 10% presentan síntomas. El sustrato patológico común del llamado Pulmón Reumatoide, localizado en vías, parénquima o pleura, podría ser la hiperplasia lin-

foplasmocitaria, que también se detecta en el pannus Sinovial de la AR.

Si la afectación pulmonar intersticial de la AR está bien definida, también se está perfilando la implicación del árbol bronquial. Así este trabajo hace referencia a un estudio multicéntrico de 986 casos de bronquiectasias, seguidas durante cinco años, entre las que la prevalencia de AR fue cinco veces superior a la población general. Asimismo, se halló aumento significativo en la prevalencia de AR entre los que fallecieron durante el seguimiento (11,5%), en relación con los que sobrevivieron (4,9 %). De lo que deducen que además la presencia de AR constituye un factor de prevalencia y de gravedad para la enfermedad bronquiectásica.

También mencionan otro estudio que compara 147 pacientes afectados de bronquiectasias que padecen AR (18% de mortalidad en 48 meses) con otro grupo de 1569 con Bronquiectasias pero sin AR (9,3 % de mortalidad en 48 meses). Los resultados de este segundo trabajo reafirman la hipótesis de que la AR constituye un factor de sobremortalidad en el curso de la enfermedad bronquial.

Comentarios

Con este primer artículo completamos la revisión del Pulmón Reumatoide, que comentamos en un número pasado (9-2) y que estuvo centrada en la neumopatía Intersticial y la fibrosis pulmonar. Pensamos, pues, que este artículo de hoy

contribuye a confirmar la relación de comorbilidad entre bronquiectasias y AR.

EN INDIVIDUOS ACPA-POSITIVO Y RIESGO (DE ARTRITIS) ¿CUÁL ES EL MEJOR PREDICTOR DE EVOLUCIÓN A SINOVITIS CLÍNICA EN RNM Y EN US?

L. Hunt, J. Nam, E. M. Hensor, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol 77. Supl 2. (Abstract OP0042 del Annual European Congress of Rheumatology).

Los individuos ACPA (+) con síntomas de riesgo de evolución a artritis (CSA: Artralgia Clínicamente Sospechosa) pueden beneficiarse de la intervención temprana. En este artículo se pretende cuantificar el valor de la resonancia magnética y ecografía en una cohorte de sujetos ACPA (+) para valorar el riesgo de evolución a artritis. Se seleccionaron 98 pacientes ACPA + con riesgo de artritis (CSA) y se les practicó una RM de 3,0 T mejorada con gadolinio, de la mano y la muñeca dominantes. Dos radiólogos obtuvieron imágenes de sinovitis, edema de médula ósea (BME), erosiones y tenosinovitis (TSV) según OMERACT RAMRIS. El conteo de las articulaciones para cada una de estas condiciones fue determinado por ecografía. Veintinueve (29,5%) de los 98 pacientes desarrollaron artritis.

La tenosinovitis fue el hallazgo más frecuente en los pacientes ACPA (+) que evolucionaron a artritis. La tenosinovitis en RNM y la sinovitis en ecografía aportan valor predictivo para la progresión a artritis.

Comentarios

En un número anterior (año 10, número 3) repasamos el concepto nosológico de Pre-Artritis según el acróstico EULAR de CSA (Artralgia Sospechosa Clínicamente). La interrogante primordial sobre esta entidad sigue siendo la frecuencia y las

circunstancias fisiopatológicas, analíticas, patogénicas, iconográficas o clínicas de los afectados (CSA) que van a evolucionar a artritis clínica. Siguiendo esta línea argumental, el artículo que acabamos de resumir aporta información útil sobre las imágenes predictoras de artritis en RNM y US de pacientes afectados de CSA.

VALOR DE LA ECOGRAFÍA CON POWER DOPPLER EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN CLÍNICA: ¿RECLASIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD?

Facundo Vergara, Santiago Ruta, Javier Rosa, Josefina Marín, Ricardo García-Mónaco, Enrique R. Soriano. *Reumatología Clínica*. 2018;14(4): 202-206

La sinovitis detectada por ecografía, y no mediante el examen clínico o en pacientes asintomáticos con diagnóstico de AR, ha sido denominada «sinovitis subclínica». La ecografía ha demostrado su utilidad en la detección de cambios inflamatorios subclínicos articulares. La presencia de señal power doppler (DP) tendría también un rol en la predicción de recaídas en pacientes con remisión clínica de la enfermedad. Los objetivos del presente estudio fueron describir los hallazgos ecográficos en pacientes con AR en remisión clínica y evaluar la capacidad de la ecografía con DP para reclasificar el estado de actividad de la enfermedad medida por DAS28 en este grupo de pacientes. Se incluyeron en forma consecutiva pacientes que cumplían criterios ACR/EULAR 2010 para el diagnóstico de AR y que se encontraban en remisión clínica de acuerdo al criterio del médico tratante y tuvieron un valor de DAS28 < 2,6. Durante la consulta se recogieron datos clínicos y demográficos y posteriormente se realizó una evaluación ecográfica de ambas manos. El examen clíni-

co fue realizado en todos los casos por reumatólogos experimentados. Se determinó el recuento de articulaciones dolorosas, tumefactas y la escala visual analógica (EVA) de actividad de la enfermedad por parte del paciente. Se calculó el DAS28 utilizando la velocidad de sedimentación globular. La evaluación ecográfica fue realizada en todos los casos por el mismo reumatólogo y el mismo día de la evaluación clínica. Se evaluó la presencia de distensión de la capsula articular (DCA) por escala de grises, ya sea por la presencia de líquido y/o hipertrofia sinovial, acorde a las definiciones del Grupo OMERACT. Se determinó el grado de vascularización anormal intraarticular mediante la técnica DP, utilizando una escala semicuantitativa de 0 a 3 (grado 0: ausencia de señal DP; grado 1: presencia de una señal solitaria; grado 2: presencia de una o más señales confluentes que ocupan menos del 50% del área intraarticular; grado 3: señal que ocupa más del 50% del área de intraarticular). Se construyeron 3 índices de actividad clínico-ecográficos que denominamos ECO-DAS28 (DAS28 modificados por la ecografía): ECO-DAS28-1, ECO-DAS28-2 y ECO-DAS28-3. En la fórmula original del DAS28 se reemplazó el recuento clínico de articulaciones tumefactas por el resultado ecográfico de la señal DP intraarticular. En el ECO-DAS28-11 se consideró como tumefacta a toda articulación con señal DP ≥ 1, en el ECO-DAS28-2, a toda articulación con señal DP ≥ 2 y en el ECO-DAS28-3 a toda articulación con señal DP grado 3. Para el análisis estadístico se utilizaron media y desviación estándar (DE) para resumir variables continuas; número (n) y porcentaje para variables categóricas. El cálculo de los índices ECO-DAS28 fue realizado con la misma fórmula matemática empleada para el DAS28. Para las correlaciones entre los índices de actividad clínicos y ecográficos se utilizó la prueba de Spearman.

Se incluyeron un total de 86 pacientes, 65 (75%) fueron mujeres, la media (DE) de edad fue de 58 años y la media de duración de la enfer-

edad (DE) de 7 (7,9) años. En la evaluación clínica solo 7 pacientes tuvieron articulaciones tumefactas: 6 de ellos con afectación de una sola articulación y un paciente con 2 articulaciones inflamadas. La media (DE) de DAS28 fue de 2,08 (0,39). Veintitrés pacientes (26,7%) presentaron al menos una articulación con señal DP positiva. De un total de 1.720 articulaciones evaluadas ecográficamente, 36 (2%) evidenciaron incremento anormal de la vascularización mediante el uso de DP. El grado de señal DP más frecuente en estos casos fue el grado 1 en el 70% de los casos (25 articulaciones). Aplicando el ECO-DAS281 se reclasificaron, respecto al nivel de actividad de la enfermedad, 11/86 (13%) de los pacientes, con el ECO-DAS282 10/86 (12%) y, con el ECO-DAS283 2/86 (2%), respectivamente. En todos los casos

los pacientes fueron reclasificados hacia un nivel de baja actividad de la enfermedad y ninguno de ellos hacia moderada o alta actividad, acorde al nuevo valor de DAS28 modificado por la ecografía (ECO-DAS28). Se encontró una excelente correlación entre el DAS28 y los distintos ECO-DAS28 propuestos (ρ Spearman ECO-DAS28-1:0,90; ECO-DAS28-2: 0,91 y ECO-DAS28-3: 0,95, respectivamente; $p < 0,001$).

El porcentaje de pacientes (26,7%) en los cuales se encontró actividad inflamatoria residual, evidenciada por la presencia de señal DP a nivel articular, fue algo más baja que la publicada en trabajos previos. Los pacientes incluidos en este estudio presentaron pocas articulaciones con señal DP positiva y en la gran mayoría, fue de grado 1. La reclasificación de la actividad de la enfermedad, utilizando los ín-

dices ECO-DAS28, se observó en un bajo porcentaje de pacientes y en todos los casos fue desde el estado de remisión clínica hacia uno de baja actividad de la enfermedad.

El presente trabajo demostró actividad residual detectada por ecografía con DP en aproximadamente un cuarto de los pacientes con AR en remisión clínica, lo cual permitió la reclasificación de la actividad de la enfermedad en un baj

Comentarios

En el número anterior de estas revisiones transcribimos las recomendaciones SER para el uso de la ecografía en Artritis Reumatoide. Este artículo refuerza el contenido de la recomendación nº 1, poniendo de manifiesto el papel de la ecografía para detectar y valorar sinovitis subclínica en pacientes con estado de remisión clínico-biológica.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

CUIDADO CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL SAF

Dufrost V, Risse J, Reshetyak T, et al. *Autoimmun Rev.* 2018 Aug 11. pii: S1568-9972(18)30183-6. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se utilizan ampliamente para la prevención secun-

daria del tromboembolismo venoso, pero su eficacia clínica y seguridad en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) no están establecidas. Los autores realizan una revisión sistemática utilizando las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane desde 2000 hasta marzo de 2018 sobre pacientes con SAF tratados con ACOD. Se realizó un metanálisis para estimar la prevalencia de trombosis recurrente en pacien-

tes con SAF tratados con ACOD e identificar variables asociadas con la misma.

Se identificaron 47 estudios correspondientes a 447 pacientes con SAF tratados con ACOD: rivaroxabán (n = 290), dabigatrán (n = 144) y apixabán (n = 13).

Un total de 73 de 447 pacientes (16%) presentaron una o más recaídas trombóticas en una media de seguimiento de 12,5 meses. La

distribución de los episodios vasculares fue la siguiente: 28 tromboembolismos venosos, 31 arteriales, 13 con microangiopatía trombótica y en 8 pacientes no existía información del tipo de recurrencia. Tres pacientes desarrollaron un SAF catastrófico, todos ellos con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa solamente.

No se observaron diferencias en las recaídas trombóticas entre ACOD: 16,9% en quienes recibieron inhibidores anti-Xa y 15% con dabigatrán. En los pacientes con triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) la tasa de recurrencia alcanzó el 56% (tiempo medio antes del evento trombótico de 16,1 meses). La positividad triple se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de recaída trombótica (56% frente a 23%, OR = 4,3 [IC 95%; 2,3-7,7], $p < 0,0001$), así como un mayor número de criterios clínicos para la clasificación de SAF. En pacientes tratados con anti-Xa, el antecedente de trombosis arterial se asoció con un mayor riesgo de recaída trombótica (32% frente a 14%, OR = 2,8 [IC 95%: 1,4-5,7], $p = 0,006$).

Comentarios

Los autores de esta extensa, por el número de pacientes incluidos, revisión concluyen que los ACOD no deben indicarse de forma rutinaria en los pacientes con SAF como trombopprofilaxis secundaria. En los últimos años existe un interés creciente acerca del lugar de los anticoagulantes de acción directa en pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico. Aunque no existen guías definidas para su indicación en este síndrome, diversos autores han sugerido que podrían estar aconsejados en aquellos con trombosis venosa pero no arterial (Sciascia S et al. *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1726-35). Sin embargo, aunque la recaída tiene tendencia a afectar el mismo tipo de lecho vascular (venoso vs arterial), esto no constituye una regla y por tanto el paciente con antecedentes de trombosis ve-

nosa podría quedar desprotegido frente al desarrollo de un evento arterial.

Los datos de este metanálisis permiten ir situando el papel de los ACOD en la trombopprofilaxis secundaria en el SAF. Entre los datos de interés clínico pueden reseñarse la elevada tasa de recurrencia trombótica en un corto período de seguimiento, y el riesgo particularmente elevado de recaída en pacientes con triple positividad de AAF o con antecedentes de trombosis arterial. Los pacientes incluidos en estas categorías quedarían, por tanto, excluidos de la indicación de estos anticoagulantes.

Si las evidencias clínicas actuales no favorecen la indicación de ACOD en pacientes con SAF, el coste tampoco parece sostener su indicación. En este sentido, un trabajo reciente ha estudiado el coste de los ACOD (rivaroxabán) en pacientes con SAF y su comparación con warfarina (Ciampa A et al. *Oral anticoagulation cost in primary antiphospholipid syndrome: comparison between warfarin and hypothetical rivaroxaban. Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29:135-138). El objetivo del estudio fue realizar una comparación de costes en un año del tratamiento con warfarina (W) frente a rivaroxabán (R) en pacientes con SAF primario trombótico. Se trata de un estudio longitudinal en 20 pacientes seguidos durante un año después de la estabilización de la anticoagulación con W, realizándose una simulación para rivaroxabán mediante un software específico, que calculó el número de visitas clínicas, el tiempo en el rango terapéutico y el consumo de W en cada paciente, y para R consideró una visita cada 3 meses. Se evaluó el coste de los anticoagulantes, del laboratorio (determinación del INR) y el coste de personal.

El tiempo medio en el rango del INR fue del $69 \pm 11\%$. El tratamiento con W requirió un total de 375 visitas en comparación con las 60 (teóricas) de R. El coste anual de R fue superior al de W (12.012 frente a 446,4 euros, $p < 0,0001$), y a pesar de un menor gasto en labo-

ratorio (738 frente a 1853 euros, $p < 0,0001$) y costes de personal (774,6 frente a 4.841 euros, $p < 0,0001$), la trombopprofilaxis con R tuvo un coste significativamente superior (13.525 frente a 7.140 euros de W, $p < 0,0001$). Los autores concluyen que el cambio de W a R es un 48% más caro y que a menos que los estudios en curso demuestren mejores resultados en cuanto a trombopprofilaxis, un tiempo del 69% en rango terapéutico no justifica un cambio de W por R.

Finalmente, remitimos a los lectores a una reciente revisión narrativa de conjunto sobre ACOD y SAF (Cohen H et al. *Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Patients with Antiphospholipid Syndrome. Semin Thromb Hemost*. 2018;44:427-438) y a una revisión general del SAF publicada en NEJM (García D et al. *Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med*. 2018;378:2010-2021).

A VUELTAS CON LA RETIRADA DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Yelnik CM, Urbanski G, Drumez E, et al. *Lupus*. 2018;27:357-364.

Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo evaluar el riesgo de recaída trombótica en 30 pacientes con SAF después de la retirada de la anticoagulación, que se compararon con un grupo control de pacientes con SAF anticoagulados de similar edad, sexo, duración de la enfermedad y antecedentes trombóticos.

La mediana de seguimiento fue de 51 meses. El riesgo de recaída trombótica fue mayor en los casos en comparación con los controles (7,3% vs 1,5% paciente-año, $p = 0,01$; HR 4,8, IC 95% 1,4-16,7). El género masculino, los anticuerpos anti- $\beta 2$ GP1 y la triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF)

fueron factores predictivos de recidiva trombótica. Por el contrario, la prescripción de aspirina fue un factor de protección frente a las recaídas. La persistencia a lo largo del tiempo del anticoagulante lúpico, de anti- β 2GP1 y la triple positividad se asociaron con un mayor riesgo de trombosis y la desaparición de los AAF con un menor riesgo.

Comentarios

Los autores concluyen que la suspensión de la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de recaída trombótica, destacando la influencia de la persistencia de anti- β 2GP1 y la triple positividad sobre el riesgo de recaída, así como el beneficio de la prescripción de aspirina cuando se ha retirado la anticoagulación. Las complicaciones trombóticas en el SAF tienen lugar con frecuencia en pacientes jóvenes, de modo que la indicación de anticoagulación a largo plazo puede asociar potencialmente un riesgo acumulado de complicaciones hemorrágicas significativo. Los resultados del estudio que comentamos complementan los de un trabajo previo en once pacientes con SAF y negatividad persistente de los AAF que habían suspendido la anticoagulación, los cuales no presentaron recaídas trombóticas en un seguimiento medio de 20 meses (Coloma E et al. *Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. Immunol Res. 2013;56:358-61*). El estudio de Yalnik et al añade información acerca de en qué pacientes no se debería plantear, sugerir o indicar la suspensión de la anticoagulación oral, esto es, en pacientes con anti- β 2GP1 o con triple positividad de AAF y en aquellos en quienes persiste en su seguimiento el AL, los anti- β 2GP1 o la triple positividad. En todo caso, en aquellos pacientes que suspenden la anticoagulación, la prescripción de aspirina puede disminuir el riesgo de recidiva trombótica.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO SERONEGATIVO: LA IMPORTANCIA DE ANTICUERPOS NO CONVENCIONALES

Truglia S, Capozzi A, Mancuso S, et al *Front Immunol. 2018 Jul 20;9:1678*.

El estudio analiza 61 pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) que presentaban manifestaciones clínicas sugestivas de SAF junto a determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) convencionales persistentemente negativas (SAFO seronegativo, SAFO-SN). Se estudiaron los sueros para la determinación de anticuerpos anti-cardiolipina (aCL) mediante cromatografía en capa fina (TLCi) / inmunotinción, y los siguientes AAF no clasificatorios por ELISA: anti-cardiolipina / vimentina (aCL/Vim), anti-fosfatidilserina / protrombina, IgA anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) e IgA aCL.

En un 81,9% (50 de 61) se detectó al menos uno de estos AAF. El 76% de los pacientes presentaron positividad de aCL por TLCi, 54% de aCL / Vim, 12% aPS / PT, 4% IgA a β 2GPI y 2% IgA aCL. Treinta y cinco pacientes fueron valorados en el seguimiento repitiéndose los test en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia. Veintiséis de 35 SAFO-SN (74.3%) presentaron positividad al menos para uno de estos AAF.

Comentarios

Los hallazgos de este estudio sugieren que los AAF no incluidos en los criterios de clasificación, principalmente aCL / Vim, o el empleo de métodos de determinación de AAF (aCL) no habituales (cromatografía en capa fina) pueden ser marcadores y técnicas sensibles, respectivamente, en el diagnóstico del SAF obstétrico. Este interesante trabajo sobre pacientes con SAF obstétrico seronegativo (SAFO-SN) sugiere nuevamente la necesidad de la actualización de los criterios de clasificación del síndrome elaborados en Sapporo (1999) y modificados en Sydney (2006).

Llama la atención la elevada positividad de los anticuerpos anticardiolipina cuando se determinaron por cromatografía de capa fina, una técnica de aplicación no compleja. En relación con el resto de anticuerpos determinados por ELISA, en el presente trabajo resultaron más sensibles los anticardiolipina / vimentina frente a los fosfatidilserina / protrombina, estos últimos, sin embargo, incluidos en sistema de puntuación GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) de riesgo trombótico (particularmente arterial) en el SAF. Estos datos están, en cualquier caso, en la misma línea de los obtenidos en la primera serie de pacientes publicada con SAF seronegativo (SAF-SN), en la que los autores establecieron como criterios de inclusión del mismo la presencia de al menos un criterio trombótico u obstétrico y al menos dos manifestaciones clínicas, analíticas o de imagen no incluidas en los criterios de clasificación, trabajo en el que el porcentaje de eventos trombóticos fue similar respecto a los pacientes con SAF "clásico" (Rodríguez-García JL et al. *Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). Ann Rheum Dis. 2012;71:242-4*). Posteriormente se dieron a conocer los resultados serológicos de los pacientes de este estudio, que llevaron a concluir que aproximadamente un tercio de los pacientes con SAF-SN tienen actividad serológica de AAF no determinados en la práctica clínica habitual (Zohoury N et al. *Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. J Rheumatol. 2017;44:1597-1602*). Por último, el rendimiento diagnóstico de otros métodos para evaluar la presencia de AAF convencionales también ha sido puesto de manifiesto en otros estudios (Mahler M et al. *Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I determined using a novel chemiluminescence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2016;25:911-6*).

RIESGO DE SANGRADO CON TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EMBARAZADAS CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, et al. *Lupus*. 2018;27:1679-1686.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de los tratamientos antitrombóticos prescritos durante el embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). Se trata de un estudio multicéntrico internacional que incluyó dos cohortes de pacientes: una francesa retrospectiva y una prospectiva de EE.UU. (Estudio PROMISSE). Los criterios de inclusión fueron (1) cumplir los criterios de SAF de Sydney, (2) embarazo vivo a las 12 semanas de gestación y (3) seguimiento hasta seis semanas después del parto. De acuerdo con el estándar de atención en el SAF, los pacientes fueron tratados con aspirina y / o heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o terapéuticas (en este último caso si existían antecedentes de trombosis). La hemorragia grave se definió como la pérdida anormal de sangre durante el embarazo y/o el período postparto que requirió intervención para la hemostasia o transfusión, o en el período periparto mayor a 500 ml y/o que requirió cirugía o transfusión. Otros eventos hemorrágicos se clasificaron como menores.

Se estudiaron 264 embarazos (87 prospectivamente) en 204 pacientes (46% con antecedentes de trombosis, 23% con lupus sistémico asociado). Durante el embarazo, el tratamiento incluyó HBPM (n = 253, 96%) o dosis bajas de aspirina (n = 223, 84%), y 215 (81%) pacientes recibieron ambas terapias.

La tasa de nacidos vivos fue del 89% y 82% en las cohortes retrospectiva y prospectiva, respectivamente. Complicaciones del embarazo (preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino o parto antes de la semana 34) tuvieron lugar en el 28% de la cohorte retrospectiva y en el 40% de la prospectiva. No se observó mortalidad materna. En

la cohorte retrospectiva se describió un total combinado de 45 eventos hemorrágicos (25%), con sangrado mayor en seis embarazos (3%). La heparina o la aspirina en monoterapia o el tratamiento combinado no aumentaron el riesgo de hemorragia. Tampoco se observó una mayor tasa de hemorragia en el caso de un intervalo corto entre la última dosis de HBPM (menos de 24 horas) o aspirina (menos de cinco días) y el parto. Solo la cesárea de emergencia se asoció significativamente con un mayor riesgo de hemorragia (odds ratio 5,03 (1,41-17,96), p = 0,016). En la cohorte prospectiva se informó solamente de un evento de sangrado menor (hemorragia vaginal).

Comentarios

Las conclusiones principales de este estudio sobre un elevado número de pacientes gestantes con SAF sugieren que la antiagregación y la anticoagulación se asocian a un elevado porcentaje de recién nacidos vivos y que representan tratamientos seguros en términos de complicaciones hemorrágicas asociadas, siendo el desarrollo de hemorragia mayor solo del 3%. También debe destacarse el hecho de la seguridad de los mismos en situaciones en las que no se puede respetar el intervalo de seguridad de la suspensión del tratamiento con AAS o con HBPM, y solo la cesárea urgente parece asociarse a un riesgo significativo de hemorragia.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Ma J, Song H, Wei M, He Y. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1295-1303.

El objetivo del estudio fue analizar de modo retrospectivo las manifestaciones clínicas e inmunológicas del síndrome antifosfolípido (SAF) pediátrico en 58 pacientes, 37 mujeres y 21 hombres, con una edad media de 14 ± 3 años al inicio de la enfermedad. Catorce (24%) casos

fueron SAF primarios y 40 (69%) asociados a LES. La positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y la hipocomplementemia fue más frecuente en el SAF secundario. Se observó trombosis venosa profunda de extremidades inferiores en 25 (37%). Las manifestaciones no trombóticas consistieron principalmente en trombocitopenia inmunológica, anemia hemolítica autoinmune, lesiones cutáneas, artritis, hipertensión pulmonar, vegetaciones valvulares cardíacas y aborto espontáneo. Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL) y anti-β2GPI fueron positivos en 42 (95%), 28 (64%) y 34 (77%) casos, respectivamente. Más de la mitad de los pacientes (23, 52%) presentaron triple positividad de los AAF. En los pacientes con positividad del AL o de anti-β2GPI, el porcentaje de trombosis venosa fue del 100% (5 casos) y 0% (0 casos), respectivamente. La incidencia de trombosis arterial fue del 22% (5 casos), 21% (3) y 14% (1) en los grupos con positividad de AAF triple, doble y simple, respectivamente (p > 0.05). Cincuenta y tres (91%) pacientes fueron seguidos una mediana de 32 meses, de los cuales 7 (13%) presentaron aparición o recurrencia de trombosis, todos ellos con doble o triple positividad de AAF.

Comentarios

Este estudio muestra las manifestaciones clínicas y serológicas del síndrome antifosfolípido en el paciente pediátrico. En esta población, el SAF se asocia frecuentemente a LES. La positividad de ANA y la hipocomplementemia son más frecuentes en el SAF secundario, sin embargo no parecen existir diferencias en las manifestaciones clínicas de los grupos con SAF primario y secundario, siendo en cualquier caso la trombosis venosa profunda el evento trombótico más común. De modo análogo a como se describe en la población adulta, la positividad del anticoagulante lúpico aumenta el riesgo de trombosis venosa, que, sin embargo, no está relacionada con la presencia

de más de un AAF. Por el contrario, la trombosis arterial fue más prevalente en el caso de doble o triple positividad. Finalmente, la presencia de varios AAF parece guardar relación con la probabilidad de recurrencia trombótica, lo que tiene importancia clínica en la indicación de tratamiento anticoagulante o antiagregante a largo plazo.

Finalmente, los mismos autores habían realizado previamente un análisis de 12 pacientes con SAF pediátrico con tromboembolismo pulmonar (TEP) (Ma JR et al. *Clinical analysis of 12 patients with pediatric antiphospholipid syndrome with pulmonary embolism. Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55:25-29), siendo sus principales conclusiones las siguientes: el TEP

puede ser la primera manifestación de un SAF pediátrico, generalmente no se acompaña de inestabilidad hemodinámica, la mayoría de los pacientes tienen trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores y, por último, es necesaria una anticoagulación correcta o la toma de AAS tras la suspensión del anticoagulante para evitar la recurrencia trombótica.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

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

¿AUMENTA EL ARSENAL TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA?

S.C. Deverapalli,* D. Rosmarin. JEADV 2018, 32, e302–e337

Se trata de una carta al director en la que los autores presentan un enfermo afroamericano, de 27 años, afecto de una esclerodermia de 3 años de evolución con Raynaud, reflujo, engrosamiento de la piel de manos y parece que también de tórax, así como úlceras digitales, tratado inicialmente con micofenolato durante varios meses, sin respuesta, que mejora notablemente, tanto en el engrosamiento cutáneo, como en cuanto a la cicatrización de las úlceras digitales, tan solo 2 semanas después de iniciar un tratamiento con tofacitinib (5 mg/12 h). Unos meses más tarde, incluso mejora una despigmentación que presentaba. Los autores eligieron este tratamiento por la capacidad antifibrótica que se le supone al citado fármaco.

Comentarios

No es habitual incluir una carta al director en los comentarios de Cuadernos. Pero es tan pobre el arsenal terapéutico que disponemos para tratar las complicaciones de la enfermedad, que cualquier novedad que se vislumbre llama nuestra atención. Haciendo una búsqueda en PubMed se encuentra otro caso clínico en el que el fármaco se utilizó para tratar las manifestaciones articulares (2017; Dec 20;1-2) y relativamente abundante bibliografía sobre la acción antifibrótica asociada al bloqueo de STAT3. La activación de JAK-2 está elevada en pacientes con esclerodermia, sobre todo en fibroblastos. Esta activación depende de TGFβ y se observa tanto en la piel de pacientes como en fibroblastos procedentes de piel paciente cultivados. Los inhibidores de JAK-2 actúan impidiendo la fosforilación de STAT3 e impidiendo la activación dependiente de TGFβ con la siguiente disminución de la síntesis basal de colágeno. De forma adicional, sabemos que IL-6 es una citocina fundamental en el desarrollo

de la enfermedad y los inhibidores de JAK también actuarían sobre la transmisión de señal al interior de la célula.

En el momento actual existe al menos un ensay clínico con tofacitinib en fase I/II en pacientes con esclerodermia difusa de reciente comienzo, del que se espera tener información en abril de 2020. Seguro que antes de estos resultados se publican numerosos casos clínicos y series de casos.

EFFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA FUNCIÓN PULMONAR DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N, Zugic V, et al. Clin Rheumatol. 2018 Aug 24. doi: 10.1007/s10067-018-4266-0

Este estudio analiza los efectos del tratamiento de inducción con ciclofosfamida en la afectación intersti-

cial pulmonar de la escleroderma seguido de tratamiento de mantenimiento con otros agentes inmunosupresores.

Se incluyeron treinta pacientes con esclerodermia con una edad media de 52 años, una duración media de la enfermedad de menos de dos años, una capacidad vital forzada $\leq 80\%$ y/o capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) $\leq 70\%$. Se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar, enfisema, enfermedad pulmonar grave obstructiva o restrictiva, fallo cardiaco, anemia, pacientes con linfocitopenia o que habían sido tratados con fármacos citotóxicos 12 meses antes de entrar en el estudio.

Se administraron pulsos de ciclofosfamida mensuales durante 6 meses (tratamiento de inducción), a dosis de 0.5 g/m². Después del tratamiento de inducción los pacientes fueron evaluados. Si había una buena respuesta o estabilidad de los valores de la exploración funcional respiratoria, los pacientes continuaban con tratamiento con ciclofosfamida a la misma dosis, con ciclos cada 3 meses durante 18 meses. Y si no había empeoramiento de los valores ni datos de fibrosis en la radiografía después de dos años de tratamiento, durante los siguientes 5 años los pacientes recibían otros agentes inmunosupresores (azatioprina, micofenolato o metotrexate). Todos los pacientes recibieron 10 mg de prednisona al día durante 3 meses. Después se realizó una reducción progresiva de la dosis durante los 6 meses siguientes hasta su suspensión. Durante el tratamiento de inducción y mantenimiento todos los pacientes recibieron tratamiento con baja dosis de aspirina (100 mg/d), alfa-tocoferol 200 UI/d, ácido ascórbico 1 g/d, vitamina D 800 UI /d, omeprazol 20-40 mg/d, bloqueador de los canales de calcio, bloqueador del receptor de angiotensina, o inhibidor del enzima convertidor de angiotensina. La eficacia se evaluó comparando la CVF y la DLCO a los 6, 24 y 84 meses.

Todos los pacientes completaron el tratamiento de inducción y mantenimiento con ciclofosfamida.

Tres pacientes se perdieron. El resto de los 27 pacientes durante los siguientes 5 años, recibieron otros agentes inmunosupresores: 14 azatioprina 50-100 mg/d, 9 metotrexate 10 mg /s, y 4 micofenolato 1g/d. Tres pacientes fallecieron durante los 4 años de seguimiento. PA los 6, 24 y 84 meses la media de la CVF y la DLCO cambió de +0.47 y +2.10, +3.30 y -2.49, +1.53 y -3.76 % respectivamente. Después de dos años de tratamiento, la ciclofosfamida fue capaz de prevenir el deterioro de la CVF, pero no de la DLCO (la CVF mejoró un 3.30% y la DLCO descendió un 2.49%). Estos valores no fueron significativamente diferentes de los valores basales.

Al final del seguimiento, uno de los 27 pacientes mejoró (3.7%), 20 de 27 (74.1%) permanecieron estables, 3 de 27 (11.1%) empeoraron y 3 de 27 (11.1%) fallecieron. Los tres pacientes que fallecieron tenían esclerodermia difusa y anticuerpos anti Scl-70 positivos. Dos de ellos desarrollaron crisis renal esclerodérmica y posteriormente hipertensión pulmonar con fallo respiratorio. En el último caso la causa del fallecimiento no estaba clara.

Con todo ello se concluye que la ciclofosfamida no parece mejorar significativamente la función pulmonar pero cumple los criterios de estabilización de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento con otros agentes inmunosupresores prolonga los beneficios conseguidos durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Comentarios

La afectación pulmonar en forma de enfermedad pulmonar intersticial sigue siendo una causa importante de mortalidad en nuestros pacientes. Los tratamientos con los inmunosupresores clásicos son de una eficacia muy limitada. El trabajo que comentamos es de una calidad limitada al no tratarse de un ensayo clínico controlado, pero nos sirve para afianzar este pensamiento. En el mejor de los casos parece que podemos aspirar a estabilizar la enfermedad. Es fundamental explorar nuevas vías de tratamiento. Estas

mismas conclusiones pueden extraerse de la reciente revisión de la Cochrane (PMID: 29297205).

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y MORTALIDAD. EL CORAZÓN ES EL QUE MANDA

Anders H. Tennøe, MD, Klaus Murbræch, MD, PHD, Johanna C et al. JACC VOL.72,NO.15,2018

Interesantísimo estudio procedente de Noruega que JACC acompaña de una editorial y un audio de Valentin Fuster. El objetivo del mismo fue analizar la prevalencia de disfunción diastólica en los pacientes con ES y su relación con la mortalidad. Para ello analizaron una cohorte de pacientes estudiados de forma prospectiva en el Hospital Universitario de Oslo desde 2003 a 2016 incluyendo en el estudio aquellos con un ecocardiograma realizado. Se definió la presencia de disfunción diastólica (DD) según criterios internacionales. Un total de 275 pacientes tenían ecocardiografía basal y 186 otra a lo largo del seguimiento. En la ecografía basal 46 (17%) presentaron DD. En la ecografía de seguimiento, realizada en una mediana de 3,4 años (rango intercuartil 1,6-6,2), la proporción de DD aumentó al 29%. Los factores relacionados con una DD fueron: edad, NT-proBNP, HP y calcinosis.

Durante el seguimiento fallecieron un 57% de los pacientes con DD y tan solo un 13% de los que no la presentaron. La presencia de DD, en el análisis multivariante, fue predictor de muerte (HR: 2,0; 95% IC: 1,1-3,9; c-index 0,84). Otros parámetros relacionados con la mortalidad fueron una DLCO baja, la edad, el índice de Rodnan; el TAPSE, y los niveles de NT-proBNP. En el análisis univariante la presencia de DD fue un predictor más potente de mortalidad que la presencia de HP.

Comentarios

“La disfunción diastólica es la incapacidad del corazón como cámara

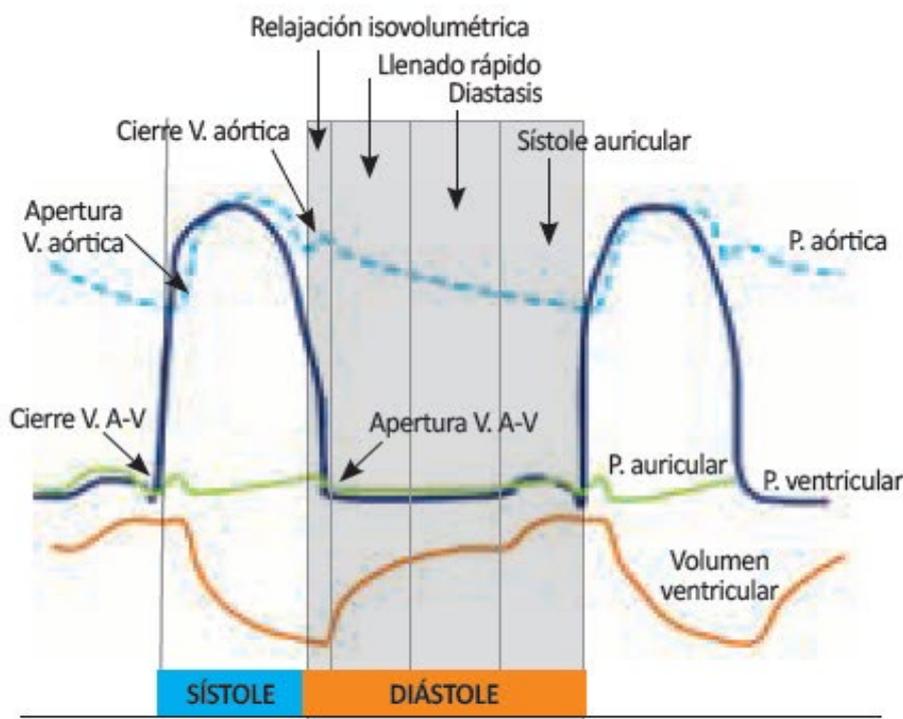


Figura 1. Fases de la diástole.

Tomado de: Fernández-Pérez GC, Duarte R, Corral de la Calle M, Catalayud J, Sánchez J. Análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2012;54(4):295-305.

para relajarse y llenarse con sangre antes de la siguiente contracción ventricular. Estos factores generan una anomalía de la distensibilidad diastólica, del llenado o relajación del ventrículo izquierdo independientemente de si la fracción de eyección es normal o anormal y si el paciente está o no sintomático". La principal consecuencia hemodinámica de la disfunción diastólica es la elevación de las presiones de llenado, definidas como una presión de enclavamiento capilar pulmonar >12 mm Hg o una presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) >16 mm Hg. Los pacientes que tienen disfunción diastólica tienen peor pronóstico y mayor mortalidad (cuatro veces la mortalidad de la población normal). La disfunción diastólica se observa en procesos infiltrativos del miocardio, pero tam-

bién en las alteraciones del ritmo, afecciones pericárdicas, HTA, cardiopatía isquémica o en la miocardiopatía hipertrófica.

La DD se valora mediante ecocardiografía. El tamaño de la aurícula izquierda (AI) es un indicador de gravedad de la DD del ventrículo izquierdo (VI). Un volumen auricular izquierdo >34 mL/m² es un predictor independiente de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Otro parámetro utilizado para valorar la presencia de DD, en ausencia de enfermedad pulmonar, es la elevación de la PAP que sugiere la presencia de presiones de llenado elevadas. Los pacientes con disfunción diastólica sintomática usualmente tienen PAP elevadas. Otros parámetros utilizados son la medición del flujo de llenado transmitral, el flujo de llenado de la AI, la velocidad de propagación

del flujo en el VI, el movimiento longitudinal del anillo mitral en diástole y el flujo transmitral anular.

La base fisiopatológica de esta DD en pacientes con ES sería tanto la fibrosis propia de la entidad, como episodios de isquemia focal que favorecerían el incremento de esa fibrosis. La DD sería responsable en parte de la intolerancia al ejercicio que presentan estos pacientes.

El artículo va acompañado de un audio de 14 minutos de Valentin Fuster y un editorial en los que se destacan la importancia del estudio. Es fundamental identificar de forma precoz a los pacientes con DD que normalmente no presentarían valores de NT-proBNP excesivamente elevados, la ecografía de esfuerzo, la sobrecarga de volumen o pruebas de imagen como la RMN pueden ayudar en esta tarea.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

ADALIMUMAB EN UVEÍTIS NO INFECCIOSAS. UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE NIVELES DE FÁRMACO Y PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL FÁRMACO

Miguel Cordero-Coma, Sara Calleja- Antolín, Irene Garzo-García, et al. *Ophthalmology* 2016;123(12):2618-2625.

El propósito de los autores en este trabajo es evaluar la tasa de inmunogenicidad inducida por adalimumab, así como su relación con los niveles séricos del fármaco y su respuesta clínica en pacientes con uveítis no infecciosa. Se trata de un estudio observacional y prospectivo, que incluyó 25 pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas. Los pacientes fueron evaluados de forma previa al comienzo del tratamiento, y tras 4, 8 y 24 semanas de tratamiento.

18 de los 25 pacientes demostraron una respuesta clínica favorable al tratamiento con adalimumab. De ellos, 11 pacientes alcanzaron una respuesta completa, y 7 una respuesta parcial. 7 pacientes fueron no respondedores. Los autores encontraron una positividad de anticuerpos antiadalimumab (AAA+) (títulos AAA > 10 U/ml) al menos en una medición en 8 de los 25 pacientes, incluyendo 4 pacientes con

positividad transitoria y 4 pacientes con positividad permanente. En los cuatro pacientes con positividad permanente, los niveles séricos de adalimumab fueron indetectables, y ello se correlacionó con una peor respuesta clínica de la uveítis. Sin embargo, en los pacientes con positividad transitoria no se observó correlación entre los títulos AAA y los niveles de adalimumab. La inmunosupresión concomitante no demostró efecto protector para la inmunogenicidad por adalimumab. Además, se determinó el tipaje de HLA DQ y DR en todos los pacientes, aunque los autores no encontraron asociación entre los alelos específicos de HLA DQ o DR y la generación de AAA. Cabe destacar que no se encontraron pacientes AAA+ en los pacientes DR1, que fue el alelo más prevalente en esta cohorte.

Comentarios

A pesar de que adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1, su inmunogenicidad ha sido claramente demostrada. Los AAA se han encontrado en 5-54% de los pacientes tratados con adalimumab, sin tener en cuenta la patología de base, y se han asociado con una disminución de la eficacia clínica y con mayor número de efectos adversos. Se han descrito tanto AAA neutralizantes (dirigidos a la región de adalimumab que se une al TNF) como AAA no neutralizantes (dirigidos a la

región Fc del adalimumab). Los inmunocomplejos formados por adalimumab y AAA neutralizantes o no neutralizantes, aumentan el aclaramiento del adalimumab, lo cual conlleva a una disminución en los niveles del fármaco.

En este estudio, el 32% de los pacientes desarrollaron AAA, cifra similar a la que puede encontrarse en otros trabajos que incluyen pacientes en tratamiento con adalimumab por indicaciones diferentes de la uveítis. Sin embargo, es sorprendente que el desarrollo de AAA en esta cohorte de pacientes no se relacionó con el tratamiento concomitante de fármacos inmunosupresores, como sí ocurre en la artritis reumatoide; esto podría deberse al pequeño número de pacientes, a los diferentes inmunosupresores utilizados o a los diferentes tipos de uveítis incluidos en el estudio, pero también podría estar relacionado con que los resultados obtenidos en una enfermedad inmunomediada no pueden extrapolarse directamente a otra enfermedad inmunomediada diferente. En el caso de Infliximab, la presencia de DRB1*03 es considerada como factor de riesgo independiente para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-infliximab; sin embargo, a pesar de que los autores del estudio determinaron el tipaje de HLA DR y DQ en todos los pacientes, no pudieron determinar ninguna asociación específica respecto al desarrollo de AAA.

Este trabajo nos ha parecido muy interesante, ya que pone de relevo la importancia de monitorizar los niveles del fármaco y de los AAA en pacientes con uveítis no infeccio-

sas, principalmente en pacientes con uveítis refractarias al tratamiento. Sería interesante llevar a cabo más estudios, con mayor número de pacientes, que nos permitan diluci-

dar qué factores de riesgo pueden asociarse al desarrollo de AAA, y si es necesario o no asociar algún inmunosupresor al adalimumab en los pacientes tratados por uveítis.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

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

HIDROXICLOROQUINA: ¿TAMBIÉN EN VASCULITIS SISTÉMICAS? UN POSIBLE ESTUDIO PARA AADEA

Casian A, Sangle SR, D'Cruz DP. Autoimmun Rev. 2018;17(7):660-4.

Los efectos beneficiosos del tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido son bien conocidos. El potencial efecto de la HCQ en los pacientes con vasculitis puede relacionarse con diferentes mecanismos, como la disminución de la producción de citoquinas inflamatorias, el antagonismo de los receptores Toll-like, la inducción de la apoptosis, la antiagregación plaquetaria, etc...

Los autores hacen una revisión bibliográfica de los principales estudios en las diferentes vasculitis con los siguientes resultados:

1. Arteritis de células gigantes: la asociación de HCQ puede permitir ahorrar corticoides.
2. Arteritis de Takayasu: podría mejorar la afectación articular.
3. Vasculitis de vaso mediano: muy poca experiencia.
4. Urticaria vasculitis: la HCQ se recomienda en el tratamiento de las hipocomplementémicas fundamentalmente, aunque también en las normocomplementémicas. En un estudio del registro francés de vasculitis, fue tan eficaz como los corticoides.
5. Vasculitis IgA: hay muy poca experiencia pero podría mejorar las lesiones cutáneas, las artralgias, el cansancio y los brotes.
6. Vasculitis asociadas a ANCA: se ha publicado un estudio con 8 pacientes, con beneficio en 6 en la reducción del dolor articular, disminución de los brotes y ahorro de corticoides.

En la discusión los autores defienden que la HCQ puede ser un magnífico inmunomodulador en el

tratamiento de las vasculitis sistémicas. Por su efecto antiagregante/ anticoagulante podría ser interesante para disminuir el elevado riesgo de trombosis, especialmente en las fases de actividad. Por su efecto sobre el endotelio vascular, la glucosa y el perfil lipídico, su administración podría ser beneficiosa para disminuir el riesgo cardiovascular. Por su efecto antibacteriano y antineoplásico, podría ser útil para disminuir el riesgo de sepsis y cáncer. Finalmente podría ser un magnífico ahorrador de corticoides.

Comentarios

Coincidimos con los autores en que un tratamiento con tantos efectos beneficiosos y tan pocos secundarios como la HCQ, con el que tenemos amplia experiencia en el manejo de pacientes con lupus, debe tener muchos efectos beneficiosos en pacientes con vasculitis sistémicas. Pensamos que a partir de este artículo, podría ser interesante un estudio multicéntrico, dirigido por AADEA, para responder a las cuestiones anteriores.

RITUXIMAB A MEDIDA PARA MANTENER LA REMISIÓN EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: MENOS INFUSIONES, IGUAL EFICACIA

Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1143-9.

La reaparición o incremento en los títulos de ANCA, principalmente los antiproteínasa 3 (PR-3) en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) en remisión se asocian con frecuencia a recaídas, especialmente en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con rituximab (RTX). Sin embargo, los ANCA no se recomiendan para monitorizar el tratamiento, ni los niveles circulantes de linfocitos B son un buen predictor de recidiva, a pesar de que cuando son indetectables y los ANCA persisten negativos las recaídas son raras. El estudio MAINRISTAN2 evalúa los ANCA y los linfocitos B CD19(+) como parámetros para indicar la reinfusión con RTX para mantener la remisión en pacientes con VAA, comparándolo con un esquema fijo de reinfusión de RTX.

Se incluyeron 162 pacientes, 117 (72,2%) con granulomatosis con poliangeítis y 45 (27,8%) con poliangeítis microscópica, que estaban en remisión completa después de la inducción con tratamiento combinado con corticoides y ciclofosfamida (100 pacientes, 67,1%), RTX (61 pacientes, 37,6%) o metotrexate (1 paciente, 0,6%). Se definió remisión completa como un BVAS=0. Se aleatorizaron los pacientes 1:1 a recibir una dosis fija de RTX de 500 mg los días 0 y 14 post-aleatorización y posteriormente a los 6, 12 y 18 meses después de la primera infusión (pauta MAINRISTAN2) o una dosis personalizada. Ésta constaba de una infusión de 500 mg en el momento de la aleatorización y posteriormente se medían los niveles de ANCA y de CD19(+) cada 3 meses. En caso de reaparición de los ANCA previamente negativizados, de un título al menos dupli-

cado por IFI y/o por ELISA, o de un recuento de CD19(+) superior a 0/mm³, se infundía otra dosis de 500 mg, con una última reinfusión sólo hasta el mes 18.

El objetivo primario fue valorar el número de recaídas definidas como reaparición o empeoramiento de los síntomas (BVAS>0) a los 28 meses. Los objetivos secundarios fueron valorar el número de recaídas mayores (aquellas que afectan a un órgano mayor o tenían compromiso vital) y menores, la asociación entre la evolución de los ANCA y CD19(+) con las recaídas, la duración del tratamiento, la dosis acumulada de corticoides, el índice de daño mediante VDI y la mortalidad.

No hubo diferencias significativas en el número de recaídas entre los dos esquemas, observándose 22 en total, 14/81 (17,3%) en el grupo asignado a la pauta personalizada de RTX y 8/71 (9,9%) en el grupo con pauta fija. Tampoco las hubo en el número de recaídas mayores o menores, en el VDI ni en las variables relacionadas con la toma de corticoides. No se observó correlación entre la evolución de los ANCA con las recaídas. No se detectaron CD19(+) en 10 pacientes (45,5%) que presentaron una recaída. Los pacientes con pauta personalizada recibieron menos infusiones de RTX (248 vs. 381) con media de 3 infusiones frente a las 5 del esquema fijo. Hubo una disminución, aunque sin alcanzar significación estadística, en el número de infecciones en los pacientes que recibieron menos ciclos de RTX (81,1% vs 19,8%). Los autores concluyen que no existen diferencias significativas entre ambas pautas de tratamiento, con un menor número de infusiones en el grupo del tratamiento a medida.

Comentarios

Nuevo estudio del grupo de estudio francés de vasculitis en el que se concluye que probablemente menos ciclos de RTX, y probablemente, también menos dosis tienen igual eficacia.

PROFILAXIS CON TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL EN LAS INFECCIONES GRAVES TRAS RITUXIMAB EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun 27. pii: annrheumdis-2017-212861.

Las infecciones son una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA). El objetivo fue evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de infección grave (IG) y la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (T-S) en pacientes con VAA tratados con RTX.

Se evaluaron 192 pacientes con diagnóstico de VAA (134 con granulomatosis con poliangeítis, 28 con poliangeítis microscópica y 30 con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) entre 2004-2014 con seguimiento desde la administración de RTX hasta la muerte, pérdida del seguimiento, 2 años tras recibir la primera dosis o el 01/01/2015, lo que ocurriera primero. Las IG se clasificaron como grado ≥ 3 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos V.4.0.

La duración media del diagnóstico al inicio del RTX fue 4,33 años, del seguimiento de 22,67 meses y la dosis media de RTX 4,75 g. Se identificaron 95 IG en 49 pacientes (25,52%), correspondientes a una tasa de eventos de 26,06 por 100 personas-años. El 25% ocurrieron durante los primeros 4 meses, mientras que el 50% y el 80% después de 12 y 18 meses, respectivamente. La infección más común fue la respiratoria (63) seguida del tracto urinario (12) y gastrointestinal (8). Los patógenos aislados fueron *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. difficile*, *P. jirovecii*, *L. pneumophila* y aspergilosis invasiva. Una mayor VSG, leucocitosis, dosis de corticoides y una disminución de IgG $\geq 30\%$ fueron predictores de IG.

La edad avanzada, la afectación endobronquial, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva cró-

nica y el uso previo de alemtuzumab aumentan el riesgo de IG. Cuando el análisis se restringió a infecciones del tracto respiratorio (66,3%) la afectación endobronquial, las bronquiectasias severas, el mayor recuento de neutrófilos y la recidiva mayor como indicación del uso de RTX confirió un mayor riesgo de IG, mientras que la enfermedad refractaria tenía una frecuencia más baja.

La profilaxis con T-S se administró en 73 pacientes (38,02%) y se asoció con una menor frecuencia de IG (HR 0,30; IC del 95%: 0,13-0,69) y una reducción significativa del tiempo hasta la primera IG ($p=0,016$). La dosis recibida fue 480 mg/48 horas (38,36%), 960 mg/48 horas (21,92%) y 960 mg dos veces al día (12,33%) con una duración media de 14,67 meses. Se suspendió en 5 pacientes principalmente por toxicidad hematológica.

Los autores concluyen que una cuarta parte de pacientes con VAA tratados con RTX presentan IG, principalmente respiratorias, y que, si bien sus resultados requieren confirmación, la profilaxis con T-S reduce dichas IG.

Comentarios

Interesante trabajo por sus conclusiones científicas y por su trascendencia en la práctica clínica diaria, pues nos hace plantear la profilaxis con T-S en nuestros pacientes con VAA que van a recibir tratamiento con RTX. Además, nos alerta de los factores de riesgo para IG y a prestar especial atención a aquellos pacientes con bronquiectasias y afectación endobronquial.

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. LA GRAN DESCONOCIDA

De Boysson H, Arquizan C, Touzé E, et al. Stroke. 2018 Jul 9. pii: STROKEAHA.118.021878.

La vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC) es una enfermedad inflamatoria polimorfa y heterogénea, de difícil diagnóstico,

con elevada morbimortalidad, con un tratamiento y unos criterios de respuesta que no están bien establecidos. En este estudio se presentan los criterios diagnósticos, los tratamientos empleados y la evolución de los pacientes incluidos en el registro francés.

Se consideraron VPSNC si cumplían los siguientes 3 criterios: 1) evidencia de afectación vascular del SNC por biopsia o por pruebas de imagen (angiografía o angio-RM) que mostraran estenosis, oclusiones o dilataciones fusiformes en arterias intracraneales; 2) un estudio completo incluyendo serologías VIH, VHB, VHC, sífilis, investigación de tuberculosis, ANA, ANCAS, ecocardiografía y body-TC para excluir otras causas que pudieran afectar a los vasos del SNC; 3) Seguimiento de más de 6 meses para evitar la inclusión de otra vasculopatías como el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible en el que las lesiones revierten en pocos meses. Se excluyó arterioesclerosis por la combinación de la localización de las lesiones, la ausencia de factores de riesgo cardiovascular, la ausencia de lesiones en otras localizaciones como la carótida y la mejoría en las pruebas de imagen con el tratamiento.

El estado neurológico fue valorado tras el alta hospitalaria mediante la escala modificada de Rankin (mRS), que puntúa entre 0 (asintomático) y 6 puntos (muerte), considerándose un pronóstico funcional favorable un mRS ≤ 2 puntos. La mRS se repitió a los 6 y 12 meses, y posteriormente cada año. Se definió remisión como la ausencia de actividad atribuible a la VPSNC a los 3 meses del tratamiento de inducción, y recidiva como un nuevo evento (por ejemplo, un ictus) asociado con nuevas anomalías radiológicas (nuevo infarto, extensión de las lesiones de la sustancia blanca, aparición de captación con el gadolinio y empeoramiento de las estenosis) que motivaban una intensificación del tratamiento.

Se analizaron un total de 112 pacientes, 33 (29%) mediante biopsia, 68 (61%) mediante angiografía con sustracción digital y 11 (10%) mediante angio-RM. La edad media fue

de 47 años (18-81). Las principales manifestaciones clínicas neurológicas fueron el déficit motor (74%) y la cefalea (54%). Los principales hallazgos en la RM fueron cambios en la sustancia blanca (96%) e isquemia aguda (75%). El 70% de los pacientes a los que se realizó punción lumbar presentaron alteraciones en el líquido cefalorraquídeo. Prácticamente todos los pacientes recibieron corticoides, incluyendo pulsos de metilprednisolona (61%). En la mayoría de los casos se administraron pulsos de ciclofosfamida durante una media de 6 meses y en sólo 3 pacientes se administró inicialmente tratamiento con rituximab. Se consiguió la remisión en la mayoría de los casos (106 pacientes, 95%), recibiendo prácticamente la mitad del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento (79% con azatioprina, 14% con metotrexate y 8% con micofenolato), con una duración media de 24 meses. Globalmente la remisión prolongada fue significativamente mayor en los pacientes a los que se les administró tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. En el estudio multivariante, la presencia de cefalea al inicio y el tratamiento de mantenimiento fueron los principales factores protectores, mientras que el mantenimiento en la captación con gadolinio se relacionó con una menor remisión prolongada (OR 0,2; $p<0,0007$). Se consiguió un mRS <2 en el 56% de los pacientes.

Los autores concluyen que un tratamiento de mantenimiento con inmunosupresores es necesario una vez se haya alcanzado la remisión de la enfermedad para conseguir un buen nivel funcional. Dado que las recidivas son frecuentes, es necesaria una identificación precoz de los pacientes de riesgo y una estrecha monitorización clínica y de imagen, siendo la persistencia de captación con gadolinio el marcador principal.

Comentarios

Nos ha parecido muy interesante el artículo al ser una serie muy grande de pacientes con VPSNC. Los criterios de inclusión, de remisión, recidiva y estado funcional nos parecen de gran interés para la práctica clínica diaria.

NEFROLOGÍA

Ana Ávila Bernabéu¹¹Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.Adoración Martín Gómez²²Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LAS VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (VAA)²

Geetha D, Jin Q, Scott J et al. *Kidney Int Rep* 2018;3:1039–1049

Dada la alta morbilidad y mortalidad de las VAA, cuatro sociedades científicas, Europea EULAR/ERA-EDTA (2016), Británica BSR-BHPR (2014), Canadiense Can Vasc (2015) y Brasileña SBR (2017), tras una revisión sistemática de la literatura de las evidencias científicas obtenidas en los últimos 20 años, han establecido guías de práctica clínica y recomendaciones sobre su manejo diagnóstico-terapéutico. En esta publicación se hace un análisis comparativo de las recomendaciones entre estas sociedades, detallándose el peso de cada una de ellas, medido según EULAR o GRADE. Se detienen sobre todo en el tratamiento de inducción y mantenimiento clasificados según gravedad y órganos afectados, refractariedad y recaídas, pero también en profilaxis infecciosa, riesgo vascular y necesidad de remisión del paciente a un centro especializado.

En terapia de inducción para la enfermedad grave, las 4 guías recomiendan ciclofosfamida (CF) como primera línea (vía i.v. la Británica

y EULAR y sin preferencia la Canadiense y Brasileña) y rituximab (RTX) como primera línea también en la Británica y EULAR, y como alternativa en todas. La dosis de corticoterapia (GC) oral e i.v. difiere entre ellas, señalando en la i.v. 2 dosis: 0,2-0,5 g/día en la Británica y 1-3 dosis de 0,5-1g/día en la Brasileña y Canadiense; y oral: 1mg/kg/día (Británica, Canadiense y EULAR) y 0,5-1 mg/kg/d (Brasileña).

La Plasmaféresis es defendida con diferentes grados de recomendación por la EULAR y Británica en pacientes con insuficiencia renal (IR) grave (>5-6mg/d de creatinina) u otras manifestaciones graves tipo hemorragia alveolar. La Brasileña sólo expresa evidencia suficiente en los casos de IR y la Canadiense sólo si no hay respuesta con GC/CF/RTX.

En enfermedad no grave, la EULAR y Británica recomiendan GC + Metotrexate (MTX) o Micofenolato (MF), mientras que la Canadiense y Brasileña sólo MTX. Todas coinciden en ajustar su dosis según la función renal e incluso en evitarlo si IR leve (EULAR, Canadiense), moderada o severa (todas). Sólo la Canadiense plantea GC en monoterapia.

En terapia de mantenimiento (excepto la Británica que se centra sólo en inducción), todas coinciden en usar como primera línea GC + RTX, azatioprina (AZT) o MTX (EULAR), y + AZT o MTX (Británica o Canadiense). Éstas relegan al RTX como alterna-

tiva o sin evidencia, respectivamente), dejando el MF/leflunomida de 3^a-4^a línea. La duración difiere entre 18-24 meses (MPO) y 36m-5 años (PR3). Con respecto a la forma de retirada, sólo la Británica indica un mínimo de 1 año en remisión bajo tratamiento de mantenimiento tras el que puede suspenderse primero los corticoides y a los 6 meses, el resto de los inmunosupresores.

Hay muy ligeras diferencias en los criterios de refractariedad y no todas participan en recomendaciones menos evidenciadas como la erradicación de la colonización nasal del *Stafilococo aureus*, sí en trimetropin-sulfametoxazol y en la vacunación previa a RTX.

Comentarios

Las diferentes normas establecidas por las sociedades científicas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con VAA presentan más áreas de acuerdo que discordantes, y no todas se implican en todos los aspectos. Las principales áreas de incertidumbre que tienen más peso parecen ser el tratamiento de mantenimiento con RTX y las indicaciones de la plasmaféresis. En nuestro entorno, el grupo francés e italiano están trabajando para dilucidar la pauta del RTX en tratamiento, y los resultados poco alentadores del PEXIVAS presentados en el último congreso europeo de Nefrología 2018, se están analizando más profundamente.

META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS OBSERVACIONES DE PROBLEMAS CARDIOVASCULARES EN LA VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA²

Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, et al. *Rheumatology* 2018;57:555-62.

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son procesos inflamatorios crónicos que puede presentar eventos cardiovasculares, incluidos la cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica, pero no se dispone de suficiente información sobre su frecuencia en estos pacientes. Este estudio es una revisión sistemática de la literatura sobre el problema. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library. Se localizaron estudios observacionales que incluyeran pacientes con VAA y al menos un grupo control. Se seleccionaron 7 artículos que cumplieran las condiciones establecidas en el proceso de selección, con un total de 14.000 pacientes con VAA y controles poblacionales o pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. En el modelo de efectos aleatorios, padecer VAA supuso un riesgo relativo (RR) de 1,65 (IC95%: 1,23-2,22) de padecer eventos cardiovasculares, 1,60 (IC95%: 1,39-1,84) de cardiopatía isquémica y 1,20 (IC95%: 0,98-1,48) de accidente cerebrovascular. No se encontraron estudios que evaluaran por separado el riesgo de enfermedad arterial periférica. Tampoco se detectó heterogeneidad cuantitativa en los resultados de los diferentes estudios, pero sí que se apreciaron diferencias en sus diseños (criterios de inclusión, tiempo y definición de la variable resultado); no se pudo realizar un análisis de sensibilidad para valorar su influencia en los resultados del meta-análisis.

Comentarios

Esta es la primera ocasión en que se analiza, mediante una revisión sistemática, la importancia de los eventos cardiovasculares en pacien-

tes con VAA. Los resultados indican que los eventos cardiovasculares en estos pacientes, especialmente la cardiopatía isquémica, son más frecuentes (65%) que en la población general, y son similares a lo que se observa en otros grupos de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. Los resultados son consistentes en la medida en que no muestran heterogeneidad entre los diferentes estudios. Los mecanismos responsables pueden incluir la inflamación general, la vasculitis activa, aterosclerosis o la tendencia de los pacientes a la trombosis y el sangrado y la propia insuficiencia renal crónica. Por tanto, aunque la información de los estudios no es de alta calidad, se puede concluir que es importante el control de los factores de riesgo vascular en este grupo de sujetos (*Ann Rheum Dis* 2016;75:1583). También se hace evidente la necesidad de llevar a cabo más estudios que aclaren la situación, de cara a un manejo terapéutico de prevención primaria.

USO DE HIDROXICLOROQUINA Y RIESGO DE ERC EN PACIENTES CON AR¹

Wu C, Chang C, Kor C, et al. *Clin Journal Am Soc Nephrol* 2018 Aug 20;14:1435-1443.

Se analizan retrospectivamente 2619 pacientes diagnosticados de AR después del año 2000, procedentes de la base de datos de los servicios nacionales de salud de Taiwan. Los pacientes que tomaron hidroxycloroquina (HCQ) dentro de los primeros 90 días tras el diagnóstico de AR se compararon con los que no la tomaron. Fueron seguidos hasta aparición del evento de estudio (aparición de ERC durante al menos 3 meses), muerte o fin de seguimiento. Se analizó también el efecto de las distintas dosis de HCQ sobre la ERC. Mil doscientos doce pacientes recibieron HCQ frente a 1407 que no lo hicieron. El seguimiento medio fue de 4,1 años en el grupo de HCQ y 6,5 años en el

de no HCQ. El grupo HCQ tenía visitas médicas más frecuentes, menor proporción de gota y era más probable que usaran tratamientos a largo plazo (corticoides y anti TNF alfa). Durante el seguimiento, 48 pacientes (4%) del grupo HCQ y 121 (9%) de no HCQ desarrollaron ERC. La tasa de incidencia de ERC (10.3 vs 13.8) fue menor en el grupo HCQ. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una incidencia acumulada de ERC en grupo HCQ (HR 0,67; 95% CI 0,48-0,94; p=0,02). Esta asociación no se modificó tras ajustar por factores de confusión y riesgo competitivo de muerte. Se observó una relación inversa entre el uso de HCQ y el riesgo de ERC incidente. Los pacientes con AR y dosis acumulada de HCQ > 70 tenían menor riesgo de ERC (HR 0,37; 95% CI 0,16-0,84; p=0,004). Los que tomaron >400 mg/d tuvieron el menor riesgo de ERC. En cuanto a la duración del tratamiento, se observó una asociación constante con el riesgo de ERC. En este análisis se realizan varios test estadísticos para confirmar los resultados obtenidos previamente, comprobándose la asociación entre toma de HCQ y menor riesgo de ERC.

Comentarios

HCQ ha mostrado retrasar la aparición de daño renal en pacientes con nefritis lúpica y reducir la proteinuria en nefropatía IgA. Pero este es el primer estudio que muestra que el uso de HCQ se asocia a un 36% menos de riesgo de ERC en pacientes incidentes de AR, así como una relación inversa dosis-dependiente. A mayor dosis acumulada (>70) o diaria (>400 mg/d), menor riesgo. Esta asociación se mantuvo constante en el tiempo y en todos los subgrupos de pacientes.

Los pacientes con HCQ fueron seguidos más estrechamente y recibían más CT y anti TNF alfa, lo que probablemente reflejaba AR más agresiva. Si ello era así, la HCQ aún fue más efectiva en reducir el riesgo de ERC. Por otro lado, mayor dosis de esteroides y otros inmunosupresores reduce el estado inflamatorio crónico, lo que también puede con-

tribuir a reducir la aparición de ERC.

Este análisis tiene varias limitaciones: ser un estudio observacional, la falta de datos sobre FG, albuminuria, factores de riesgo cardiovascular y otros tratamientos como AINEs que pueden influir en la aparición de ERC.

El mecanismo por el que HCQ reduce el riesgo de ERC continúa sin conocerse. Se especula que pueda estar relacionado con la mejoría de la función microvascular consecuencia de la mejoría de la inflamación crónica. Posiblemente la reducción del estado inflamatorio crónico que produce la HCQ, la mejoría en el perfil lipídico, en la incidencia de diabetes y en la mejoría del riesgo cardiovascular son factores que influyen en la reducción del riesgo de ERC.

INFLUENCIA DEL DAÑO RENAL EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVO.

Berti A, Cornec Le Gall E, Cornec D et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Aug 8. doi: 10.1093/ndt/gfy250. 1-10

El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia anual, prevalencia y mortalidad de la glomerulonefritis asociada a ANCA (GNAA) los últimos 20 años en un área del condado de Rochester (USA). Se analiza también la presencia de glomerulonefritis asociada a ANCA y su influencia en la supervivencia del riñón y del paciente, así como la relación entre el grado de daño renal crónico a la presentación y su efecto sobre la recuperación de la función renal 1 año tras el diagnóstico. Para ello se realiza un análisis retrospectivo poblacional en el que se analiza a 57 pacientes diagnosticados de VAA entre 1996 y 2015. 28 tenían poliangeitis microscópica (PAM), 23 granulomatosis con poliangeitis (GPA) y 6 granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA). Se consideró que

tenían GNAA si había una biopsia concordante o si, pese a no tener biopsia, presentaban aumento de creatinina >30%, disminución de FG >25% o hematuria o cilindros hemáticos en el sedimento urinario. De los 57 VAA, 34 (60%) tenían Glomerulonefritis asociada a ANCA (GNAA). La incidencia anual de GNAA fue de 2 pt/105, y la prevalencia global de 33/105. Aunque los datos epidemiológicos de VAA publicados son escasos, las series más importantes de Europa y Japón muestran una incidencia es ligeramente superior (1,2-1,3/105 habitantes >18 años), posiblemente porque en estas últimas zonas los registros más importantes sólo tienen en cuenta a los pacientes con biopsia renal, mientras que en este estudio también se han considerado los diagnósticos clínicos. 9 pacientes tenían GPA, 22 MPA y 3 GPEA. 25 eran ANCA MPO + y 9 ANCA PR3 +. El FG fue de 31, sin diferencias significativas entre los distintos grupos. El grupo GNAA tenía mayor edad al diagnóstico que los pacientes con VAA aislada (66 vs 55 años). 65% eran poliangeitis microscópica (PAM), y 74% ANCA MPO + (en el grupo de VAA, 26% fueron PAM y 39% ANCA MPO +). El score BVAS fue mayor en GNAA (7 vs 3), y hubo menor retraso diagnóstico (2 vs 7 meses). La tasa de recaídas fue similar en pacientes con/sin GN, así como la tasa de recaídas graves. Hubo 15/34 exitus en el grupo GNAA, frente a 4/23 en el grupo VAA. La mortalidad asociada a GNAA fue superior (x2) a la de población general, incluso tras corregir por edad y sexo, mientras que la mortalidad relacionada con VAA fue similar a la de la población general de la misma edad y sexo.

El pronóstico asociado a la GNAA difiere según pacientes. Diversas publicaciones muestran peor función renal y supervivencia ¿RENAL? En pacientes con GNAA MPO que en PR3. La especificidad de ANCA ha mostrado en diversos estudios tener valor pronóstico, asociándose ANCA MPO a mayor probabilidad de presentar formas mixtas o escleróticas (con peor pronóstico). Los ha-

llazgos histológicos de la biopsia renal también han mostrado tener un valor pronóstico potente. El International Pathology Classification (IPC) es la única clasificación histológica validada. Aunque su utilidad clínica se ha demostrado en un reciente metaanálisis, su valor pronóstico no se ha confirmado en todas las cohortes independientes. Clasifica las GNAA en 4 grados, teniendo peor pronóstico cuanto más elevado es el grado histológico.

En este análisis se evalúa también el grado de cronicidad en la biopsia renal a la presentación mediante un score "Score de cronicidad" (CS) que valora específicamente los cambios crónicos en las biopsias renales. Es un score uniforme y semicuantitativo, que se ha empleado en distintas patologías, aunque no se había utilizado previamente para valorar el daño crónico en GNAA.

Veintidos de los 34 pacientes con GNAA tenían una biopsia renal al diagnóstico. 14 presentaban cambios leves-moderados, y 8 cambios moderados-graves. No se observaba concordancia entre el CS y el IPC. 85% de los pacientes con CS moderado-grave tenían clase mixta o esclerótica de IPC, y 64% de los CS leve-moderado tenían clase focal de IPC. Pero había pacientes en los que el resultado de los dos scores fue muy distinto.

La función renal basal fue similar en los distintos grados de CS en el momento del diagnóstico, pero a los 6 m y a 1 año si se observaba diferencia significativa (6m: FG 40 en CS leve-moderado, FG 22 en CS moderado-grave. Resultados similares a 1 año; $p < 0,005$). En cambio no se observó diferencia en el FG a 6m-1 año según la edad al diagnóstico, la especificidad de ANCA o el diagnóstico clínico (GPA, PAM o GPEA). Por tanto, en este estudio CS fue el único parámetro capaz de predecir la recuperación renal a 1 año, relacionándose un grado de CS leve-moderado.

El CS junto a la función renal a los 6 meses se han propuesto como predictores de la respuesta renal al tratamiento. De forma conjunta ambos parámetros sugieren que el

daño crónico a la presentación parece ser uno de los principales predictores del pronóstico renal y de la supervivencia global.

Comentarios

Aunque se trata de un estudio retrospectivo poblacional, los registros en esta zona dependen en gran medida de la Clínica Mayo, y afirman en el estudio que los datos son

completos y fiables durante todo el tiempo analizado, por lo que los resultados son muy orientativos.

Se defiende la utilidad del CS como el parámetro mejor predictor de la respuesta a tratamiento y del pronóstico renal, ya que se relacionaba con la supervivencia renal en mayor grado que el diagnóstico clínico o la especificidad de ANCA. Los pacientes con CS moderado-

grave tenían peor recuperación de función renal, probablemente por tener más daño crónico a la presentación.

CS evalúa la presencia de daño crónico en todos los compartimentos renales, por lo que da una imagen más completa que ISC score, que solo analiza el compartimento glomerular, por lo que correlaciona mejor con el pronóstico renal.

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.

UTILIDAD DE LAS CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN SUERO COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Verstappen GM, Moerman RV, van Nimwegen JF, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 2. doi: 10.1093/rheumatology/key180.

Los autores de este estudio se propusieron evaluar si los niveles de las cadenas ligeras (CLs) de las inmu-

noglobulinas, medidas en suero, poseen algún tipo de utilidad en cuanto a la clasificación, detección de linfomas MALT, monitorización de la actividad y respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Con este fin, se recogieron: a) transversalmente, muestras de suero de 45 pacientes con SSp y 17 pacientes con SSp y linfoma MALT; b) longitudinalmente, muestras de pacientes con SSp que fueron tratados con rituximab (n=20), abatacept (n=15) o placebo (n=10).

Los resultados mostraron que en el momento del diagnóstico los niveles de CLs (tanto lambda como kappa) eran significativamente su-

periores en los pacientes con SSp con respecto a los que solamente presentaban síndrome seco. Por otra parte, el índice CLsK/CLsλ fue anormal en el 11% de los pacientes con SSp, cifra que alcanzaba el 50% en aquellos pacientes con linfoma MALT sin tratamiento frente a éste. Aunque a la hora de clasificar a los pacientes con SSp los valores de CLs no aportaron información adicional a las inmunoglobulinas G (IgG) o los anticuerpos anti-Ro, sí que se correlacionaron de forma significativa con la actividad del SS (valorada mediante ESSDAI y clinESSDAI) tanto de forma transversal como durante el seguimiento en función de la respuesta al tratamiento administrado.

Concretamente, pudo evidenciarse que el tratamiento con rituximab o abatacept disminuía significativamente los niveles de CLs, los cuales mostraron una mayor sensibilidad a los cambios inducidos por dichos tratamientos frente al SSp que los niveles de IgG.

Comentarios

En la etiopatogenia del SSp juegan un papel esencial los linfocitos B, cuya hiperactividad es responsable, entre otras, de la presencia de hipergammaglobulinemia, ele-

vación de autoanticuerpos y CLs libres séricas así como de una mayor predisposición al desarrollo de linfomas MALT. En consecuencia, las terapias que tienen como diana las células B han mostrado resultados positivos en el SSp, si bien no se dispone en la actualidad de marcadores biológicos fiables y accesibles que nos permitan medir dicha eficacia en este tipo de pacientes. Los valores de CLs libres séricas se habían correlacionado previamente con otros marcadores de actividad de las células B,

fundamentalmente con los niveles de IgG. Sin embargo, este es el primer estudio que muestra que, tanto el índice CLsK/CLsλ (cuya anormalidad parece ser indicativo del desarrollo/recurrencia de linfoma MALT), como los niveles de elevados de CLs libres séricas, (posibles marcadores de actividad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento administrado), podrían ser de ayuda en la práctica clínica diaria en cuanto al manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con SSp.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román¹

Francisco J. García Hernández^{1,2}

Mª Jesús Castillo Palma^{1,2}

Rocío González León^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹
Servicio de Medicina Interna,
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.²

NEUROFIBROMATOSIS E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Jutant EM, Girend B, Jais X et al. Eur Respir Rev. 2018 ;27(149). pii: 180053. doi: 10.1183/16000617.0053-2018).

La Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) tipo I (NF-1) es un proceso de naturaleza genética transmitido de forma autosómica dominante. Su prevalencia es de 1 caso cada 3000 habitantes.

La hipertensión pulmonar (HP) asociada a NF-1 es un proceso

sumamente raro. De hecho, no se incluye en las clasificaciones iniciales de la HP: ni la del Consenso de Evian, en 1998, ni la de Viena, en 2003. Aparece por primera vez en la clasificación de de Dana-Point, en 2008, concretamente en el Grupo 5 “HP de mecanismo poco claro o multifactorial” y, aunque no explícitamente (en las tablas “oficiales”), sigue considerándose su permanencia en este mismo grupo en las dos nuevas reuniones de Niza, la de 2013 y en la muy reciente de 2018, en el muy difuso subapar-

tado de “otros”. No obstante, con anterioridad a 2008, ya se comunicaron algunos casos aislados con dicha asociación; entre ellos, uno nuestro, en 2002; el primero de NF-1 asociada a hipertensión arterial pulmonar (HAP) publicado en España y la segunda publicación en la literatura mundial, después de los dos de Aoki, en 2001 (García Hernández FJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C. Hipertensión arterial pulmonar primaria en un paciente con neurofibromatosis. Med Clin (Barc)2002;118:78-9).

Los autores del trabajo que comentamos realizan una cuidadosa revisión bibliográfica y detectan 31 casos en un total de 18 artículos. Las características fundamentales de estos pacientes son el predominio femenino, una edad avanzada en el momento del diagnóstico y asociación, en dos tercios de los casos, de enfermedad pulmonar parenquimatosa (EPI), lo que los acerca al Grupo 3 de la clasificación de HP (HP por enfermedad pulmonar o hipoxia). Sin embargo, en 9 pacientes (29 % del total con HP confirmada), y tal como ocurría en nuestro caso, no se apreciaron anomalías, en la tomografía computarizada de tórax ni en estudio funcional respiratorio, compatibles con EPI. Estos últimos pacientes se asemejan mucho a los incluidos en el Grupo 1, o de hipertensión arterial pulmonar (HAP). No existen datos valorables acerca de la eficacia, en ellos, del tratamiento específico para HAP. Los autores afirman que ninguno de los casos se comportó como "respondedor" en el test de vasodilatación; no es así, nuestro paciente se comportó como tal, en el test agudo, aunque la respuesta a calcio-antagonistas, a largo plazo, fue ineficaz. El control fue excelente con prostanoides i.v., aunque posteriormente fue necesario añadir sildenafil. La positividad del test de Exner justificó la asociación con anticoagulantes orales. En una detallada tabla (Tabla 2) recogen los distintos tratamientos utilizados. Predominó la utilización de antagonistas de receptores de endotelina (en 17 pacientes) sobre los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (en 16), anticoagulantes orales (en 13), prostanoides i.v. (en 10) y calcio-antagonistas (en 5). Se practicó septostomía en 2 pacientes y trasplante pulmonar en uno.

Los autores dedican una gran parte del trabajo a exponer las distintas teorías patogénicas acerca del desarrollo de HP en estos pacientes (aparte de EPI y posible enfermedad tromboembólica). Especialmente en lo que se refiere a la remodelación vascular, como causa de HP precapilar en pacien-

tes sin EPI concomitante. Dada la rareza de esta complicación en los pacientes con NF-1, postulan que debe concurrir una circunstancia coadyuvante de naturaleza inflamatoria, tóxica, infecciosa o autoinmune que estimule la expansión monoclonal de células endoteliales, la proliferación anormal de células vasculares, la fibrosis y una angiogénesis disregulada, circunstancias comprobadas en el examen histológico de arterias y venas en algunos pocos casos.

DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ESCLERODERMIA ¿PUEDE EL ELECTROCARDIOGRAMA SUSTITUIR A LA ECOCARDIOGRAFÍA?

Meijer FMM, Kies P, M.R.M. Jongbloed MRM et al. ECG derived ventricular gradient exceeds echocardiography in the early detection of pulmonary hypertension in scleroderma patients. *Int J Cardiol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.122>

Los autores de este trabajo pertenecen a los Departamentos de Cardiología, Reumatología y Embriología-Anatomía Patológica de la Universidad de Leyden (Holanda).

Se proponen establecer si es posible sustituir la valoración ecocardiográfica transtorácica (ETT), para la detección precoz de hipertensión pulmonar (HP) en la esclerodermia (ES), por una técnica electrocardiográfica perfeccionada: la valoración mediante un programa informático (LEADS), a partir de las 12 derivaciones clásicas del electrocardiograma (ECG), de determinadas variables vectocardiográficas. Una de estas variables es el gradiente ventricular (VG) de ventrículo derecho, definido como integral 3D del vector cardiaco sobre el intervalo QT. El VG proporciona información acerca de la distribución de la morfología del potencial de acción en el corazón, que cambia,

debido a la retroalimentación mecánico-eléctrica, con los cambios en la poscarga del ventrículo derecho, Estudios previos han puesto de manifiesto que el VG puede detectar la sobrecarga de presión de ventrículo derecho (right ventricular pressure overload; RVPO) y, de este modo, la detección de HP mediante una proyección determinada (155° azimut y elevación de 27°?): la VG-RVPO.

Los autores estudiaron 24 pacientes con ES (52,5% mujeres) con una edad media 58,4 años (SD 14,3) que habían sido sometidos a cateterismo cardíaco derecho (CCD). En 11 pacientes, se confirmó HP. Se valoraron en toda la serie, retrospectivamente, los ECGs y las ETTs realizadas a lo largo del tiempo. En los pacientes con HP confirmada, la VG-RVPO fue significativamente menos negativa (e incluso positiva) comparada con la observada en pacientes sin HP (-8 ± 19 vs. -23 ± 10 mV·ms; $p < 0,05$). Además, en los pacientes con HP la VG-RVPO se incrementó a lo largo del tiempo en contraste con el grupo no hipertenso ($p < 0,01$). Este método fue más sensible que la ETT para la detección de la progresión de la enfermedad en estadios iniciales de HP en los pacientes con ES.

Comentarios

Los pacientes con ES tienen un riesgo elevado de desarrollar HP, una de las principales causas de muerte en esta población. La valoración de la presión arterial pulmonar (PAP), mediante ETT, puede ser poco fiable para la detección temprana de PH. Los autores sostienen que la determinación de VG-RVPO, a partir del ECG, es un método más sensible, no invasivo y más eficiente, para la detección precoz de HP en pacientes con ES, que la ETT. Las medidas seriadas indican que la VG-RVPO puede utilizarse, además, como un eficaz instrumento de seguimiento que ofrece ventajas sobre la ETT en la detección de cambios precoces en la presión de ventrículo derecho a lo largo del tiempo.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández^{1,2}
Mª Jesús Castillo Palma^{1,2}
Rocío González León^{1,2}
Julio Sánchez Román¹

Grupo de Investigación CTS-279¹
Servicio de Medicina Interna,
(Hospital Virgen del Rocío), Sevilla.²

MIOSITIS SECUNDARIA A TRATAMIENTO "INMUNODESBLOQUEADOR" DEL CÁNCER

Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 May 18. pii: S0049-0172(18)30085-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.006.

Los autores de este trabajo, pertenecientes al Andersen Cancer Center (de la Universidad de Texas, en Houston) comunican seis casos de pacientes, tratados con "immune check point inhibitors" (ICPIs), entre enero de 2004 y septiembre de 2016, que desarrollaron miositis.

La media de edad de los pacientes fue de 64,3 años (5 varones) y el tipo de cáncer incluía melanoma, carcinomas urotelial y renal y cáncer de próstata. El régimen de ICPIs comprendía ipilimumab (1 caso), pembrolizumab (1 caso), atezolizumab (1 caso), y nivolumab + ipilimumab (3 casos). El tiempo medio, desde la primera infusión hasta el desarrollo de miositis, fue de 5,4 semanas (2,1-17,1). En todos los pacientes se elevaron los niveles de creatinquinasa (entre 514 y 13.710 U/L) y en ninguno de los tres casos en que se testaron, fueron positivos los anticuerpos específicos o asociados a miositis. Las manifestaciones clínicas iniciales de afectación muscular fueron variables: desde

simple mialgia a debilidad muscular generalizada, disfagia, disartria y disfonía; dos de los pacientes desarrollaron rhabdomiólisis y, uno de ellos, miocarditis concurrente. Solo un paciente sufrió miopatía aislada. En el resto se detectaron otras manifestaciones autoinmunes asociadas a miositis: síndrome miasténico (en dos casos), anemia hemolítica y trombopenia autoinmunes, hipotiroidismo, neumonitis y vitíligo. El cuadro clínico fue más grave y el nivel de CK más elevado cuando se combinaron dos ICPIs. Cinco de los pacientes se trataron con 1-2 mg/kg de corticosteroides, con respuesta aceptable, y, el restante, con antiinflamatorios no esteroideos. Dos de estos pacientes fallecieron a causa de progresión del cáncer.

Los autores llaman la atención acerca de la posibilidad de desarrollo de miositis en pacientes sometidos a terapia tumoral con ICPIs. Sus datos preliminares les permiten sugerir que las miositis pueden aparecer muy precozmente, después de iniciado dicho tratamiento, y que su curso puede ser muy grave.

Comentarios

Los autores, además de exponer su serie, comentan en su trabajo otros casos publicados acerca de miopatías asociadas a tratamiento con ICPIs. Las células neoplásicas poseen

la capacidad de unirse a determinados receptores de los linfocitos T, que tienen una función inhibitoria de la respuesta citotóxica, para neutralizar, así, una respuesta inmune frente a ellas. El descubrimiento de estas circunstancias ha llevado a la identificación de dianas precisas (los receptores de dichos linfocitos o sus ligandos) y a la producción de anticuerpos monoclonales que, al unirse a ellos, desbloquean la respuesta inmunitaria antitumoral. Son los llamados "immune check point inhibitors" (ICPIs), que podríamos traducir a nuestro idioma como "inhibidores de puntos de control inmunitario" o como "inmunodesbloqueadores" (como ha sugerido J. Sánchez de Cos; *Arch Bronconeumol.* 2017; 53: 682-7). Los ICPIs se unen a CTLA-4 (targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein-4), caso de ipilimumab; a PD-1 (programmed death-1), caso de nivolumab y pembrolizumab; o a PD-L1 (PD-Ligand-1), caso de atezolizumab, durvalumab y avelumab. Estos fármacos, empleados generalmente como agentes de segunda línea (en melanoma, cáncer de pulmón, de riñón o de mama entre otros) han aportado un plus de beneficios en cuanto a respuesta y supervivencia. No obstante, la manipulación del sistema inmune (ya teníamos experiencias semejantes con otros

agentes biológicos, especialmente con los fármacos anti-TNF α) puede desencadenar efectos adversos de naturaleza autoinmune con afectación de diferentes órganos (piel, tracto gastrointestinal sistema endocrino y riñón fundamentalmente) a los que recientemente puede añadirse la del sistema muscular. Estos efectos adversos pueden llegar a ser sumamente graves. Si abrimos la caja de Pandora... hagámoslo con la debida prudencia.

MÁS ACERCA DEL DESARROLLO DE MIOSITIS (Y MIOCARDITIS) RELACIONADO CON TRATAMIENTO “INMUNODESBLOQUEADOR” DEL CÁNCER

Mehdi Touat M, Maisonobe T, Samuel Knauss S, et al. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985-e994. doi: 10.1212/WNL.00000000000006124. Epub 2018 Aug 8.

Se trata de un estudio clínico-patológico multicéntrico (París, Berlín) mediante el que se valoraron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de miositis desarrollada en relación con tratamiento previo con inmunodesbloqueadores (“immune check point inhibitors” [ICPIs]): irMiositis, entre enero de 2015 y julio de 2017. Su principal objetivo, al contrario que en el trabajo de Shan, antes mencionado, era no sólo valorar los datos clínicos y epidemiológicos, sino profundizar en las características electromiográficas y anatomopatológicas con especial atención a la valoración inmunohistológica de las biopsias musculares (marcadores de histocompatibilidad de clase I, C5b-9, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, PD-1, PD-L1, PD-L2).

Incluyeron diez pacientes con irMiositis asociada a tratamiento con ICPIs por cáncer metastásico. El diagnóstico de irMyositis se estableció en presencia de más de 2 de los 4 siguientes criterios; debilidad muscular objetiva; elevación de nivel de CK; rasgos miopáticos en el

EMG; o detección de miositis en la biopsia. Las características epidemiológicas fueron muy semejantes a las observadas en el estudio anterior: edad media de 73 años (56–87) con predominio de varones (7/3), un seguimiento medio de 48 semanas (16–88) y un retraso medio para el desarrollo de la miositis llamativamente corto, de 25 días (5–87). Los ICPIs utilizados fueron nivolumab en 6 pacientes, pembrolizumab en 1, durvalumab en 1 y tratamiento combinado con nivolumab + pembrolizumab en 2. Las manifestaciones clínicas dominantes fueron mialgia aguda o subaguda (8 pacientes) y debilidad en cinturas (7), axial (7) y oculomotora (7). En cuatro pacientes se objetivó miocarditis. La CK estuvo elevada en todos los pacientes (mediana de 2.668 U/L) mientras que los anticuerpos asociados a miositis y anti-receptor de acetilcolina fueron negativos. Los autores profundizan en los aspectos electromiográficos y anatomopatológicos e inmunohistoquímicos aportando numerosos y valiosos datos. No nos detendremos en comentar estos aspectos y nos limitamos a indicar el interés de examinar detenidamente el trabajo. Todos los pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento consistente en retirada de los ICPIs junto con glucocorticoides/inmunosupresores o inmunoglobulinas i.v.

Comentarios

Llama la atención la uniformidad de las características clínicas y epidemiológicas de las respectivas series de estos dos trabajos a pesar del limitado número de casos y las diferencias geográficas. Esta homogeneidad, junto a la presencia de rasgos clínico-patológicos propios y muy característicos aconsejan, en opinión de los autores, expandir el espectro de las miopatías inflamatorias en pacientes con cáncer

Insistimos en la conveniencia de estudiar atentamente este trabajo por la profundidad de los datos electromiográficos, histológicos e inmunohistoquímicos diferenciales que aporta.

MIOSITIS Y TRATAMIENTO “INMUNODESBLOQUEADOR” SU IMPORTANCIA REAL

Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B et al. *Circulation*. 2018;138:743–745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898.

El número de casos publicados referentes a manifestaciones inflamatorias autoinmunes musculares en pacientes con cáncer, tratados con “immune check point inhibitors” (ICPIs), es actualmente relativamente bajo (casos aislados o series muy cortas) pero su potencial gravedad y, sobre todo, la homogeneidad con matices propios de estos pacientes, lleva a diferentes autores a considerar esta circunstancia como una variante más, independiente, dentro del espectro de las miopatías inflamatorias.

Los autores, en esta breve carta, exponen los datos relativos a 180 casos de miositis desarrollada en el contexto de tratamiento con ICPIs identificados a partir de la *VigiBase World Health Organization* (base de datos mundial que recoge las aportaciones de los centros nacionales de farmacovigilancia sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan millones de notificaciones). Las poblaciones a las que pertenecen estos pacientes se distribuyen entre Europa, Asia, América y Oceanía. Una vez más, las características de estos pacientes (epidemiológicas y clínicas) son muy uniformes y totalmente superponibles a las que hemos descrito a partir de los dos trabajos precedentes en este número de “Cuadernos”.

Se presta especial atención, en este artículo, a la elevada morbimortalidad que caracteriza a esta entidad (mayor de lo que cabía suponer tras la lectura de los dos trabajos que comentamos anteriormente). El 21 % de los pacientes fallece (tasa muy superior a la observada, menor del 10%, en miopatías autoinmunes espontáneas en su primer año [Dobloug GC et al. *Ann Rheum Dis*. 2018]) y el 49,4% sufrió graves complicaciones. La mortalidad, una vez más, es muy

superior en pacientes con combinación de ICPIs que en los sometidos a monoterapia (38,5% versus 18,1%, $P=0.02$) y también superior en los que sufren miocarditis concomitantemente (51,7% versus 14,9% en pacientes sin miocarditis, $P<0.0001$).

Comentarios

Quedan patentes el alto riesgo de afectación muscular en pacientes sometidos a tratamiento con ICPIs, la gravedad y la alta mortalidad que implican estas complicaciones y la necesidad de mantener una vigilancia estricta y una valoración lo

más cuidadosa y precoz posible de los primeros síntomas que, en estos pacientes, habitualmente desnutridos, pueden ser erróneamente atribuidos a simple debilidad.

Este trabajo es de libre acceso en la dirección de internet que figura más arriba.

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹
Adelina García Robles²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

CALPROTECTINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: RECOMENDACIONES DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO DE ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Guardiola J, Lobaton T, Cerrillo E. et al. Gastroenterol Hepatol. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.02>

La calprotectina es una proteína que deriva, predominantemente de los neutrófilos, de los que es la principal proteína citosólica. Es liberada en fase muy precoces del proceso inflamatorio y su concentración en las heces es directamente proporcional a la presencia de neutrófilos en la luz intestinal. Es resistente a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante varios días, características que la han convertido en el mejor biomarcador de inflamación que disponemos en la actualidad

en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

En este artículo, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad e Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) liderado por el Dr Jordi Guardiola, tras analizar la evidencia clínica que existente, establece las recomendaciones sobre la utilidad de la determinación de la calprotectina fecal (CF) en los distintos escenarios clínicos que nos encontramos en la EII y que brevemente enumeramos a continuación:

- **CF en el diagnóstico diferencial en un paciente con síntomas digestivos para discriminar entre síntomas funcionales y orgánicos.**

En paciente jóvenes con síntomas digestivos, con bajo riesgo de cáncer de colon (CCR) no se indican exploraciones invasivas si la $CF < 100 \mu\text{g/g}$. Ante valores comprendidos entre $100-150 \mu\text{g/g}$, repetirla en unas semanas. Ante valores de $CF \geq 150 \mu\text{g/g}$ indicar exploraciones adicionales.

En población mayor de 50 años

o con alto riesgo de CCR, la sangre oculta en heces debe ser el biomarcador que se utilice porque la precisión CF para detectar el CCR es muy baja.

- **CF como biomarcador en la colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC).**

Se ha demostrado que la CF es un marcador fiable de actividad endoscópica en la CU y que no se ve influenciada por la extensión de la enfermedad. Valores de $CF < 250 \mu\text{g/g}$ se considera como remisión endoscópica.

En la EC, en la localización exclusivamente ileal, la asociación no es tan buena como ocurre en la localización ileocólica, en donde, también, es un marcador fiable de actividad endoscópica. Aunque el punto de corte de remisión endoscópica no está bien establecido se acepta el de $250 \mu\text{g/g}$.

- **CF como marcador de la recurrencia posquirúrgica en la EC.**

El valor de $100 \mu\text{g/g}$ posee una elevada sensibilidad y valor

predictivo negativo en la identificación de la recurrencia postquirúrgica, por lo que se aconseja realizar cada 4-6 meses tras la resección intestinal.

• **CF como predictor de la recidiva.**

La elevación de CF suele preceder unas 12 semanas a la recidiva por lo que se aconseja su determi-

nación trimestral en los pacientes con más riesgo y semestral en los de menor riesgo.

Comentarios

Los síntomas digestivos son frecuentes en la población general y poco específicos de enfermedad orgánica, del mismo modo, que

en la EII no reflejan con fidelidad la presencia ni la gravedad de las lesiones digestivas. En los últimos años, la calprotectina se ha convertido en una herramienta importante en la práctica clínica habitual. Este biomarcador nos ayuda a tomar decisiones sobre nuestros pacientes evitando pruebas invasivas innecesarias.

GENÉTICA



Javier Martín Ibañez

Ana María Marqués Ortiz

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

LOS "SCORES" DE RIESGO GENÉTICO PARA ENFERMEDADES COMUNES PERMITEN IDENTIFICAR INDIVIDUOS EN RIESGO DE MANERA EQUIVALENTE A LAS MUTACIONES MONOGÉNICAS

Amit V. Khera, Mark Chaffin, Krishna G. Aragam, et al. *Nature Genetics*. 2018 Sep;50(9):1219-1224.

A diferencia de las enfermedades monogénicas, en las que una única mutación es suficiente para que se desarrolle la enfermedad, la mayoría de las enfermedades comunes presentan una herencia poligénica, en la que muchas variantes genéticas comunes (frecuencia >5%) contribuyen al desarrollo de la patología, cada una de ellas confiriendo un efecto pequeño.

En los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo o GWAS (del inglés "genome-wide

association studies"), los cuales permiten analizar cientos de miles de variantes genéticas localizadas a lo largo de todo el genoma, han proporcionado una herramienta crucial para la identificación y caracterización del componente genético de las enfermedades poligénicas. Sin embargo, todavía no está claro si es posible desarrollar un "score" de riesgo genético (PRS, del inglés "polygenic risk score") que permita identificar aquellos individuos que presentan un riesgo significativamente aumentado de desarrollar una determinada enfermedad, comparable a los niveles conferidos por las mutaciones monogénicas raras. En este sentido, los numerosos estudios llevados a cabo con el objetivo de crear PRSs han tenido un éxito limitado, proporcionando una capacidad de estratificación de la población insuficiente para que tengan utilidad clínica. Esto se ha debido principalmente a tres limitaciones: 1) el limitado tamaño muestral de los GWAS iniciales; 2) la limitación

de los métodos computacionales para crear PRSs; y 3) la ausencia de grandes conjuntos de datos para validarlos.

Un estudio reciente ha salvado estos obstáculos mediante el uso de estudios de mayor tamaño y de algoritmos mejorados, desarrollando PRSs para cinco enfermedades comunes, enfermedad arterial coronaria, fibrilación atrial, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y cáncer de mama. Para cada una de estas enfermedades se crearon varios PRSs candidatos a partir de datos obtenidos en GWAS llevados a cabo en cohortes de gran tamaño. Posteriormente, estos PRSs fueron validados y testados en un set de datos procedente del "UK Biobank", que dispone de información genotípica y fenotípica de 409.258 individuos de origen británico. Por ejemplo, en el caso de la EII, los PRSs fueron desarrollados a partir de datos de GWAS procedentes de más de 34.000 individuos (12.882 pacientes y 21.770 con-

troles) y evaluados según su capacidad para detectar individuos del "UK Biobank" diagnosticados con esta enfermedad. El mejor PRS de todos los generados, el cual incluía casi 7 millones de variantes genéticas, permitió identificar un 3,2% de la población con un riesgo de desarrollar EII 3 veces superior al de la población general. Así, estos resultados indican que para enfermedades comunes, los PRSs pueden identificar una fracción de la población substancialmente más grande que la encontrada por mutaciones monogénicas, con un riesgo de enfermedad comparable o mayor.

Comentarios

Actualmente, la predicción del riesgo de que un individuo desarrolle una determinada enfermedad se basa generalmente en características demográficas, como la edad, el sexo y la raza, parámetros de salud básicos, como el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco y el ejercicio físico, medidas de factores de riesgo clínico, como la presión sanguínea y los niveles de marcadores relacionados con la enfermedad, así como la historia familiar. Sin embargo, el uso del perfil genético del individuo está visiblemente ausente de esta lista de parámetros, utilizándose únicamente para algunas enfermedades en el contexto de una historia familiar conocida.

La detección, prevención e intervención tempranas son objetivos fundamentales para avanzar en el campo de la salud humana. En este sentido, la estimación del riesgo genético constituye el parámetro medible más temprano que contribuye a una enfermedad. Por lo tanto, en teoría, el perfil genético podría considerarse un componente fundamental en el manejo clínico de una patología.

El estudio llevado a cabo por Kherra et al. representa un ejemplo de como los PRSs están empezando a mostrar resultados prometedores en su capacidad para identificar subgrupos de individuos en riesgo. La aplicación de estos "scores" a la práctica clínica permitirá a los

individuos con un alto riesgo beneficiarse de una intervención temprana (terapéutica o de prevención) así como modificar aspectos en su estilo de vida que puedan influir en el desarrollo de una determinada enfermedad, como la práctica de ejercicio o la dieta. Sin embargo, aún existen obstáculos a nivel científico, clínico y social para poder incorporar estos "scores" genéticos a la práctica clínica. Por ejemplo, los PRSs son menos precisos que los test genéticos que se realizan en el caso de las enfermedades familiares ya que, para la mayor parte de las enfermedades poligénicas, todavía no se han identificado las variantes causales directamente implicadas en su desarrollo. Por otro lado, se deben desarrollar estrategias para comunicar la información sobre riesgo genético de

manera efectiva, especialmente si el objetivo es impulsar la adopción de comportamientos preventivos.

En los próximos años, la aplicación de las tecnologías más novedosas en el campo de la Genética molecular, como la secuenciación del genoma completo o la edición del genoma, permitirá avanzar notablemente en el conocimiento del componente genético y de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de las enfermedades poligénicas, lo cual permitirá mejorar la precisión y, por tanto, la utilidad clínica de los PRSs. De esta manera, el potencial para identificar individuos con un riesgo genético significativamente alto para un amplio rango de enfermedades y a cualquier edad proporcionará importantes oportunidades y retos para la medicina.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

LA ACTIVACIÓN DE FIBROBLASTOS DEPENDIENTE DE TLR4 CONDUCE A LA FIBROSIS EN PIEL Y PULMÓN

Bhattacharyya S et al. *Journal of Clinical Investigation Insight* 2018, 3(13):e98850. Publicado online 12 de julio 2018. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98850>

La fibrosis es un signo clave en la esclerosis sistémica (SSc) y se caracteriza por un exceso de molé-

culas de la matriz extracelular en varios órganos. Se han observado fuertes asociaciones genéticas de SSc con componentes del sistema inmune innato. TLR4 (presente no sólo en células hematológicas sino también en fibroblastos) y otros TLR reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a daño tisular (DAMP) que surgen endógenamente; entre estos últimos figuran hialuronano, tenascina-C (Tn-C) y fibronectina-EDA (Fn-EDA). La señalización vía TLR4 es espe-

cial por el requerimiento de la proteína accesoria MD2 (Myeloid differentiation 2); la desregulación de la señalización vía TLR4 por DAMPs está implicada en enfermedades inflamatorias crónicas.

Ciertos DAMPs están incrementados en piel y pulmones fibróticos en pacientes con SSc y se colocan con miofibroblastos que expresan TLR4. Dado que ratones con ablación genética de Fn-EDA, Tn-C y TLR4 están protegidos de fibrosis inducida experimentalmente, los autores se ha propuesto buscar evidencias de alteraciones en la señalización vía TLR4, elucidar el papel de MD2 y valorar el potencial terapéutico de dianas contra MD2/TLR4.

Los resultados obtenidos se enumeran a continuación:

- Incremento correlativo de TLR4 y MD2 en biopsias de piel de un subgrupo “intrínsecamente inflamatorio” de enfermos con SSc, que a su vez se asocia a una firma génica de respuesta a LPS (ligando de TLR4) en fibroblastos.
- El bloqueo de la asociación de MD2/TLR4, mediante un derivado alcohólico beta-amino que compite con MD2 para unirse a TLR4 (T5342126), aborta las respuestas pro-TLR4 in vitro e in vivo. Este compuesto se demostró eficaz en inhibir inflamación peritoneal y producción de IL-6 dependientes de LPS
- T5342126 evita y revierte la fibrosis cutánea en un modelo murino de fibrosis inducida por bleomicina: el tratamiento redujo en un 50% el engrosamiento dérmico, la activación de genes profibróticos (Col1a1, Asma e IL-6), y el número de células CD3+, CD68+ y miofibroblastos. También se observó una reducción en el grosor hipodérmico de ratones con fibrosis genética (TSK1/+). Se observaron efectos similares en un modelo de fibrosis peritoneal (con gluconato de clorhexidina). Asimismo, T5342126 aborta las respuestas fibróticas ex vivo (monocapas de fibroblastos y cultivos de piel) inducidas por DAMP (Fn-

EDA y Tn-C), incluyendo la inhibición de la estimulación de genes profibróticos.

- T5342126 mitiga el fenotipo activado de fibroblastos de SSc, reduciendo la rigidez y contenido en colágeno, tanto en cultivo monocapa como en cultivos 3-D de piel.
- Los ratones con ablación de TLR4 específicamente en fibroblastos (Tlr4fibcko) están protegidos de la fibrosis pulmonar y dérmica, en un modelo con bleomicina.
- Por último, fibroblastos transfectados con TLR4 muestran incremento en la actividad de NF- κ B, y expresión diferencial con 332 genes sobrerregulados pertenecientes (por Gene Ontology) a los grupos funcionales de respuesta a citoquinas, defensa, curación de heridas y organización de matriz e2xtracelular, entre otros. En un microarray de biopsias de piel el subgrupo de enfermos “intrínsecamente inflamatorios” estaba enriquecido con esta firma génica de respuesta a TLR4.

Comentarios

Estos resultados muestran un incremento, en enfermos con SSc, en la expresión y señalización vía MD2 y TLR4 en fibroblastos provocada por DAMPs endógenos, lo que juega un papel patogénico en la fibrosis persistente en SSc, y pone al descubierto una vía de activación de TLR4 fibroblástico independiente de la inflamación. El bloqueo selectivo de la señalización por TLR4 con la molécula T5342126 aborta respuestas profibróticas, e incluso revierte fibrosis establecidas, lo que la convierte en una terapia prometedora dirigida contra MD2 con el objetivo de bloquear la señalización DAMP-TLR4, teniendo en cuenta que terapias dirigidas contra TLR4 no han dado resultado. Por otra parte, la firma génica de respuesta a TLR en fibroblastos de biopsias puede llegar a constituirse en un biomarcador de actividad de TLR4 e identificar sujetos potencialmente respondedores a terapias inhibitoras de TLR4.

TROMBOSPONDINA-1 (TSP-1) Y AUTOANTICUERPOS SÉRICOS ANTI-TSP-1 EN EL LUPUS ERITEMATOSO

Meng Y et al. *Clinical Rheumatology*. Publicado online 11 de julio, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4188-x>

La trombospondina 1 (TSP-1) es una glicoproteína de matriz identificada en plaquetas activadas implicada en la angiogénesis, tumorigénesis e inflamación, resolviendo procesos inflamatorios y facilitando la fagocitosis de células dañadas. Los autores se han propuesto evaluar la significación clínica de la TSP-1 y los anticuerpos anti-TSP-1 (ATSA) en lupus eritematoso sistémico (LES).

Se obtuvieron muestras séricas de 138 enfermos chinos de SLE en tratamiento con dosis estables de glucocorticoides, y 60 controles sanos emparejados en edad y sexo. Se recabaron datos clínicos (edad, sexo, duración de la enfermedad, afectación orgánica) y analíticos (VSG, inmunoglobulinas, complementos, PCR, ANA, diversos autoanticuerpos) y el SLEDAI (> 8 significa SLE activo), así como niveles séricos de TSP y ATSA (ATSA) mediante ELISA.

Se observó una notable reducción en la concentración de TSP1 en SLE respecto a controles (15276 vs 102348, $p=0$), más acentuada si existía serositis, C3 reducido, factor reumatoide (+), leucopenia y trombopenia. Además TSP1 se correlaciona negativamente con la presencia de antidsDNA y antinucleosoma (AnuA), nivel de IgG, VSG y puntuación de SLEDAI. Todo esto indica que una reducción de TSP-1 se asocia a una mayor inflamación y actividad de la enfermedad y presencia de autoanticuerpos.

El 58.7% de SLE eran positivos para ATSA, frente a sólo un 11.7% de controles ($p < 0.05$). En el grupo ATSA (+) los autoanticuerpos ANA, AnuA, antiSSA, antiSSB, antiRNP, y antidsDNA están elevados, y viceversa, los niveles de ATSA estaban elevados significativamente en

los enfermos positivos para estos autoanticuerpos. El porcentaje de ATSA (+) fue mayor entre los enfermos con SLE activo (SLEDAI > 8), y su concentración se correlacionó con incremento en VSG e IgG, leucopenia y reducción de CD4, que son parámetros de inflamación, actividad y gravedad del SLE.

Comentarios

La TSP-1 juega un papel crucial en muchas fases de la respuesta inflamatoria interactuando sinérgicamente con varios factores. Los resultados de este estudio sugieren claramente que la TSP-1 puede jugar un papel inmunorregulador en SLE, lo que puede deberse a que la TSP-1 homotrimérica activa al TGFβ1 (factor inmunorregulador) la-

tente uniéndose a LAP, y al TGFβ2, factor que diferencia a las células dendríticas hacia un estado tolerogénico inmaduro, que a su vez inducen linfocitos Tregs Foxp3+. La reducción de la señalización vía TGFβ debida al descenso de los niveles de TSP-1 (muy probablemente secundaria a trombocitopenia, fenómeno frecuente en SLE) daría lugar a un incremento en la activación de T y B, y con ello hiperproducción de autoanticuerpos y reacción inflamación exacerbada.

Este efecto de la TSP-1 queda confirmado por el hecho que los ATSA estén más elevados en pacientes con enfermedad activa y se asocien con clínica más grave. Los ATSA serían antagonistas respecto a TSP-1 pues bloquearían la función

inmunorreguladora de TSLP1, inhibiendo por una parte la activación de TGFβ (y con ello promoviendo la diferenciación de células dendríticas proinflamatorias), y por otra la regulación negativa de TSP1 sobre la angiogénesis, activación y adhesión de células inflamatorias al endotelio.

En resumen, parece tratarse del primer trabajo que muestra que la TSP1 y sus anticuerpos tienen efectos clínicos opuestos en SLE, lo que abre la posibilidad por una parte de que los ATSA puedan ser utilizados como biomarcador significativo de actividad de SLE, y por otra de usar el TSP-1 como tratamiento, cuya eficacia ha sido ya demostrada en artritis experimentales inducidas por colágeno.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Daniel Sánchez Cano ²

² FEA Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

ACTUALIZACIÓN DE MORFEA EN NIOS

Aranegui B, Jiménez-Reyes J. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 May;109(4):312-322.

La morfea es una dermatosis, que se manifiesta en forma de inflamación y fibrosis. En niños y jóvenes, también se conoce como esclerodermia juvenil localizada (juvenile localized scleroderma), para distinguirla de la esclerodermia sistémica juvenil (juvenile systemic scleroderma). Recientemente la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS)

ha propuesto una clasificación más precisa y excluyente de morfea. Se ha propuesto el término morfea circunscrita (MC) en lugar de morfea en placas, que se subdivide en superficial y profunda. Dentro de los aspectos más novedosos de esta clasificación nos encontramos la morfea mixta, una forma que parece ser más frecuente de lo esperado e inclina a considerar la morfea como un espectro de manifestaciones, en las que la inflamación y la fibrosis se puede localizar en distintos niveles de profundidad.

Es importante recordar que las alteraciones analíticas en los pacientes con morfea no se correlacionan con la actividad, curso ni el pronóstico de la enfermedad. Las elevaciones de los reactantes de fase aguda son más frecuentes en las morfeas más profundas y en la fase inflamatoria de la enfermedad. Lo verdaderamente llamativo es que si bien existen múltiples opciones terapéuticas para la morfea, incluyendo la fototerapia, corticoides tópicos, calcipotriol tópico, calcitriol oral, tacrolimus tó-

pico, glucocorticoides sistémicos, metotrexato, mofetil micofenolato, interferón gamma intralesional, ciclosporina A, D-penicilamina, imiquimod, bosentán, infliximab, etanercept, adalimumab, hidroxilcloroquina y fotoféresis, el empleo de estos tratamientos no está sustentado por una evidencia científica suficiente con frecuencia. La monitorización debe llevarse a cabo con escalas de actividad y pruebas de imagen fundamentalmente.

Comentarios

La morfea en la infancia comprende un espectro de variantes clínicas con un importante potencial de secuelas a largo plazo. Es imperativo un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. A pesar de su escaso uso en la práctica habitual, las herramientas para determinar la actividad de la morfea pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Dentro de las pruebas de imagen parece que la ecografía de alta resolución, con elevada sensibilidad y especificidad, se va imponiendo como prueba a considerar.

Los tratamientos con mayor grado de evidencia en edad pediátrica, son la fototerapia y el régimen PCMT. No obstante, al tratarse de una enfermedad de larga evolución, con brotes intermitentes y periodos de remisión, son necesarias nuevas estrategias de tratamiento y estudios de seguimiento a largo plazo.

CICLOSPORINA VS. PREDNISOLONA EN EL PIODERMA GANGRENOSO: UN ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD

Mason JM, Thomas KS, Ormerod AD, et al. *Br J Dermatol.* 2017 Dec;177(6):1527-1536.

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica de la que existe poca evidencia científica en su manejo terapéutico

posiblemente debida a la su baja incidencia y escasos ensayos clínicos de las diferentes terapias disponibles. La prednisona, como corticoide oral y la ciclosporina son los tratamientos más ampliamente utilizados y los autores llevan a cabo un ensayo controlado aleatorizado (ECA) para comparar la relación coste-eficacia de ambos.

En este estudio se recogió la calidad de vida (QoL, cuestionario de cinco dimensiones EuroQoL de tres dimensiones, EQ-5D-3L) y los recursos como parte del ensayo STOP-GAP. Se utilizó una regresión bivalente de los costos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC), con la imputación múltiple de los datos faltantes, informando una evaluación probabilística del costo-efectividad del tratamiento incremental desde la perspectiva del servicio de salud británico en este caso.

La efectividad clínica de ambas moléculas fue similar, si bien solo el 50% de las úlceras se habían curado en el punto de corte de los 6 meses con cualquiera de los dos fármacos y los eventos adversos fueron comunes con ambos fármacos, debiendo optar según el ensayo por uno u otro según la extensión de la misma: cualquiera en lesiones pequeñas y ciclosporina en lesiones de mayor tamaño.

Comentarios

Interesante aproximación farmacoeconómica que refrenda lo que durante mucho tiempo venimos realizando en práctica clínica habitual: en pacientes con lesiones pequeñas (<20 cm²), ninguno de los tratamientos es claramente más rentable que el otro. Sin embargo, el tratamiento con ciclosporina puede ser la opción más rentable en pacientes con lesiones grandes (≥ 20 cm²). Las decisiones terapéuticas deben basarse, como siempre, en la preferencia del paciente, las comorbilidades subyacentes y los perfiles de efectos secundarios del fármaco (por ejemplo, infec-

ciones graves con prednisolona, hipertensión y disfunción renal con ciclosporina).

NUEVAS TERAPIAS FRENTE A BIOLÓGICOS DE PRIMERA GENERACIÓN. EFECTOS ADVERSOS Y MANEJO

Carrascosa JM, Del-Alcazar E. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Apr;14(4):259-273.

La terapia biológica ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis moderada grave en los últimos años debido a su alta eficacia y bajo riesgo de toxicidad. Sin embargo, incluso dentro del grupo de terapias biológicas, existen diferencias relacionadas con los diferentes mecanismos de acción. En este artículo se revisan los principales eventos adversos asociados con los agentes biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la psoriasis y los nuevos inhibidores que se dirigen a la subunidad p19 de la interleucina (IL) 23 y el receptor de IL-17A. Esta revisión cubre reacciones en el sitio de inyección, infecciones, eventos cardiovasculares, trastornos desmielinizantes, tumores, efectos adversos secundarios de clase, inmunogenicidad, seguridad en el embarazo y eficacia de las vacunas.

Comentarios

Básicamente esta excelente revisión del Dr. Carrascosa nos indica que la aparición de nuevos grupos farmacológicos ha permitido evitar algunos de los efectos de clase de los agentes biológicos de primera generación. Las nuevas terapias parecen presentar un riesgo menor de reactivación de infecciones latentes, como el virus de la hepatitis B y la tuberculosis, pero están asociados con nuevos efectos adversos relacionados con su mecanismo de acción, incluida la candidiasis y el riesgo de exacerbación o aparición de enfermedad inflamatoria intestinal.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

EULAR 2018: ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE BEHÇET

Gulen Hatemi et al. Ann Rheum Dis
2018;77:808–818

En el mes de octubre se han publicado las nuevas recomendaciones de la EULAR en el denominado actualmente Síndrome de Behçet (SB).

Como novedades incorporadas en esta nueva edición del 2018 tenemos la integración en el comité de expertos de carácter multidisciplinar a cirujanos vasculares y dentistas; se han ampliado las recomendaciones del 2008 en cuanto a las opciones terapéuticas en las afecciones mucocutánea, articular, ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal, y se ha introducido un nuevo ítem de recomendaciones, el manejo quirúrgico de la enfermedad vascular. Además se añaden cinco principios generales, y se propone una serie de proyectos sobre los que habría que investigar.

Los Principios Generales que hay que tener en cuenta al tratar un paciente con SB son:

- 1) El SB es una condición que normalmente tiene un curso recurrente y remitente, y el objetivo del tratamiento es suprimir rápidamente las exacerbaciones y las recurrencias inflamatorias para prevenir el daño irreversible de órganos.
- 2) Se necesita un enfoque multidisciplinario para una atención óptima.
- 3) El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la edad, el

sexo, el tipo y la gravedad de la afectación del órgano y las preferencias de los pacientes.

- 4) La afectación ocular, vascular, neurológica y gastrointestinal puede estar asociada a un mal pronóstico.
- 5) Las manifestaciones de la enfermedad pueden mejorar con el tiempo en muchos pacientes.

Las 10 recomendaciones específicas en el manejo de la EB son:

Recomendación 1: Afección mucocutánea.

El tratamiento de las úlceras orales y genitales, se debe plantear de manera progresiva, de menos a más agresivas. Empezando con tratamientos tópicos. Se tratará el eritema nudoso y las úlceras genitales con colchicina. (Nivel de Evidencia (NE):A, Grado de Recomendación (GR):IB).

Las lesiones papulares o similares al acné se tratan como el acné vulgar. (NE:IV;GR:D).

Las úlceras en la pierna que pueden estar causadas por estasis venoso o vasculitis ocluyente, el tratamiento debe dirigirlo el dermatólogo y el cirujano vascular. (NE: IV;GR:D).

En casos seleccionados se pueden utilizar en el tratamiento azatioprina, talidomida, interferón alfa, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa o el apremilast. (NE:IB; GR:A).

Recomendación 2: Afección ocular.

En la enfermedad inflamatoria ocular del polo posterior está indicado tratar con: azatioprina (NE:IB, GR:A), ciclosporina-A (NE:IB; GR:A),

interferón-alfa (NE:IIA; GR:B) o anticuerpos monoclonales anti-TNF (NE:IIA; GR:B). Los glucocorticoides sistémicos siempre deben usarse en combinación con otros inmunosupresores como la azatioprina u otros (NE:IIA; GR:B).

Los brotes de uveítis que amenaza la vista deben tratarse con dosis altas de glucocorticoides, infliximab o interferón-alfa. La inyección intravítrea de glucocorticoides es una opción en pacientes con exacerbación unilateral como complemento del tratamiento sistémico. (NE:IIA; GR:B).

Recomendación 3: Uveítis anterior aislada.

En pacientes con factores de mal pronóstico como la edad joven, el sexo masculino y el inicio temprano de la enfermedad, o tener hipopion, podría estar indicado administrar inmunosupresores sistémicos como la azatioprina. (NE:IV; GR:D).

Recomendación 4: Trombosis venosa profunda aguda.

Para el tratamiento de la trombosis aguda de las venas profundas en SB, se recomienda dar glucocorticoides e inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina-A. (NE:III; GR:C).

Recomendación 5: Trombosis venosa refractaria.

Los anticuerpos monoclonales anti-TNF podrían considerarse en pacientes refractarios. Se pueden agregar anticoagulantes, siempre que el riesgo de hemorragia en general sea bajo y se excluyan los aneurismas

de la arteria pulmonar coexistentes. (NE: III; GR:C).

Recomendación 6: Afección arterial.

En el tratamiento de los aneurismas de la arteria pulmonar recomiendan dosis altas de glucocorticoides y ciclofosfamida. En los casos refractarios puede administrarse anticuerpos monoclonales anti-TNF. Los pacientes que tienen o están en alto riesgo de hemorragia mayor, la embolización debe preferirse a la cirugía abierta. (NE:III; GR:C).

En los aneurismas aórticos y periféricos, es necesario administrar el tratamiento médico con ciclofosfamida y corticosteroides antes de la cirugía reparadora. La cirugía o colocación de stents no debe demorarse si el paciente está sintomático. (NE:III; GR:C).

El tratamiento de los aneurismas y trombosis de la arteria pulmonar es con altas dosis de glucocorticoides y ciclofosfamida. La embolización puede ser necesaria en pacientes con alto riesgo de sangrado mayor.

Recomendación 7: Afección gastrointestinal.

La afectación gastrointestinal de SB debe confirmarse mediante endoscopia y/o imagen. Deben descartarse las úlceras por AINE, la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones como la tuberculosis. (NE:III; GR:C).

Recomendación 8: Afección gastrointestinal refractaria / grave.

La consulta quirúrgica urgente es necesaria en casos de perforación, hemorragia grave y obstrucción. Los glucocorticoides se deben considerar durante las exacerbaciones agudas, junto con agentes modificadores de la enfermedad como 5-ASA o azatioprina. Para pacientes graves y/o refractarios, se deben considerar anticuerpos monoclonales anti-TNF y/o talidomida. (NE:III; GR:C).

Recomendación 9: Afección del sistema nervioso.

La enfermedad parenquimatosa aguda debe tratarse con dosis altas de glucocorticoides seguidos de una lenta reducción asociado a inmunosupresores como la azatioprina.

La ciclosporina-A debe evitarse. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF deben considerarse en la enfermedad grave como primera línea o en pacientes refractarios. (NE:III; G:C).

El primer episodio de trombosis venosa cerebral debe tratarse con dosis altas de glucocorticoides seguido de reducción progresiva. Los anticoagulantes se pueden agregar por una corta duración de tiempo. En estos casos hay que hacer detección de enfermedad vascular extracranial. (NE:III; GR:C).

Recomendación 10: Inclusión articular.

La colchicina debe ser el tratamiento inicial en pacientes SB con artritis aguda. La enfermedad monoarticular aguda se puede tratar con glucocorticoides intraarticulares. Los inhibidores de azatioprina, interferón alfa o factor de necrosis tumoral alfa deben considerarse en casos recurrentes y crónicos. (NE:IB;GR:A).

Comentarios

Estas recomendaciones nos parecen muy prácticas a la hora de enfrentarse a los pacientes con el ahora denominado síndrome de Behçet. En esta edición del EULAR, continúa siendo controvertido si la trombosis venosa profunda debe tratarse con inmunosupresores, anticoagulantes o ambos. El equipo de trabajo consideró que no se puede hacer ninguna recomendación contra el uso de anticoagulantes debido a la falta de datos prospectivos de ensayos controlados que demuestren que los anticoagulantes no disminuyen el riesgo de recaída y la frecuencia del síndrome posttrombótico en pacientes con SB, haciendo hincapié en el caso de que se utilicen anticoagulantes, del riesgo de hemorragia asociado a los aneurismas arteriales que a veces coexisten con la trombosis venosa profunda en SB.s.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

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

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-1 ANAKINRA Y CANAKINUMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA VIDA REAL

J. Sota, A. Vitale, A. Insalaco, P. Sfriso, G. Lopalco, G. Emmi, M. Cattalini et al.
Clinical Rheumatology 2018;37:2233-40

El objetivo principal del estudio fue examinar el perfil de seguridad del tratamiento con anti-IL-1. Los objetivos secundarios fueron explorar (i) la influencia de la edad, sexo, dosis empleadas, diagnóstico, tratamiento concomitante con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc) y la terapia biológica previa con los eventos adversos (EA); (ii) el impac-

to de los EA en las tasas de retención de anakinra (ANA) y canakinumab (CAN); (iii) factores predictivos asociados con el desarrollo de EA.

Se revisaron retrospectivamente datos demográficos, clínicos y terapéuticos de los registros médicos de 475 pacientes (280 mujeres, 195 hombres) entre enero de 2008 y julio de 2016 en 23 centros terciarios de referencia italianos. Se estudiaron 526 regímenes de tratamiento, 421 con ANA y 105 con CAN, con un tiempo medio de seguimiento de $24,39 \pm 27,04$ meses. Se registraron 89 EA; 13 (14,61%) fueron clasificados como EA grave. La tasa global estimada de EA fue de 8,4 por 100 pacientes / año. La frecuencia de EA durante los primeros 12 meses de terapia fue significativamente mayor que la registrada durante el resto del seguimiento (51 eventos durante el primer año de seguimiento y 38 eventos posteriores, $p < 0,0001$). La duración media del tratamiento para los pacientes que suspendieron ANA y CAN debido a EA fue de $5,43 \pm 7,87$ meses. La interrupción del tratamiento se registró en 43 (8,2%) casos, lo que representa el 18,8% de todas las interrupciones. Los problemas de seguridad fueron más frecuentes entre los pacientes de edad ≥ 65 años en comparación con pacientes < 16 años ($p = 0,002$). No se detectaron diferencias en la frecuencia de EA entre monoterapia y terapia combinada con inmunosupresores ($p = 0,055$), pero se observó una diferencia significativa cuando se excluyeron de los EA las reacciones en el lugar de inyección ($p = 0,01$), en ese caso otros EA fueron más frecuentes cuando los FAMEc se coadministraron con agentes anti-IL-1. No se identificaron diferencias en relación con el sexo ($p = 0,462$), diferentes líneas de terapia biológica ($p = 0,775$) y diferentes dosis ($p = 0,70$ ANA, $p = 0,39$ CAN). Cuando se agruparon de acuerdo con diferentes diagnósticos, los pacientes con Enfermedad de Still del Adulto (ESDA) fueron significativamente más propensos a experimentar EA ($p < 0,0001$), 30 de los 78 pacientes (38,46%) con ESDA experimen-

taron EA. Las curvas globales de supervivencia del fármaco de los inhibidores de IL-1 en pacientes con y sin eventos de seguridad revelaron un impacto significativo de EA en la tasa de retención de fármaco. Cabe destacar que, al distinguir entre ANA y CAN, se observó significación estadística solo para los pacientes tratados con ANA ($p < 0,0001$ ANA; $p > 0,05$ CAN). La regresión logística binaria identificó la duración del tratamiento (OR = 0,399 [C.I. 0,250-0,638], $p = 0,0001$) como la única variable (inversamente) asociada con un riesgo potencial de EA.

Comentarios

Los datos de este estudio multicéntrico nacional muestra el excelente perfil de seguridad de los anti IL-1, ANA y CAN. Se debe garantizar un seguimiento relativamente más estricto en pacientes tratados concomitantemente con FAMEc, en sujetos > 65 años y en pacientes con ESDA, prestando más atención durante el primer año de tratamiento. Los resultados obtenidos fomentan el uso de los anti IL-1 cuando se necesitan dosis más altas o un acortamiento de los intervalos entre las dosis tras un fallo primario o secundario del tratamiento. Un manejo más preciso de las reacciones cutáneas entre los pacientes tratados con ANA podría limitar el impacto de los eventos adversos en la tasa de retención de los anti IL-1.

ENSAYO PIVOTAL CON CANAKINUMAB EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS (FMF, DÉFICIT MVK Y TRAPS)

F. De Benedetti, M. Gattorno, J. Anton, E. BenChetrit, J. Frenkel, H.M. Hoffman et al.
N Engl J Med 2018;378:1908-19

Se trata de un estudio pivotal de fase 3 diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de canakinumab (CAN), anticuerpo monoclonal anti IL-1 β , en pacientes mayores de 2

años con fiebre mediterránea familiar (FMF) resistente a colchicina, déficit de mevalonato kinasa (DMVK) y síndrome periódico asociado a receptor de TNF (TRAPS). Los pacientes debían tener diagnóstico clínico y genético para su inclusión. En el momento de tener un brote se aleatorizaron 1:1 a recibir CAN (150 mg o 2 mg/kg en menores de 40 kg) o placebo cada 4 semanas, pudiéndose administrar el doble de las dosis si persistían los síntomas entre los días 8 y 15. A los 29 días, si había actividad, podía igualmente doblarse la dosis, o si el paciente recibía placebo, pasar a CAN. A partir de la semana 16 los pacientes se aleatorizaban de nuevo 1:1 si habían conseguido el objetivo primario (obtener una respuesta completa a las 16 semanas) a recibir CAN o placebo pero en esta fase cada 8 semanas. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes que obtenían un escore de actividad < 2 (0-4), PCR < 10 mg/L y SAA < 10 mg/L y la proporción de pacientes que en la fase de CAN cada 8 semanas no tuvieron brotes (entre la semana 16 y la 40). Se incluyeron 63 pacientes con FMF, 72 con DMVK y 46 con TRAPS. El objetivo primario lo alcanzaron 61% pacientes con FMF vs placebo 6% ($p < 0,001$), 35% DMVK vs 6% ($p = 0,003$) y 45% TRAPS vs 8% ($p = 0,006$). Aquellos pacientes que recibieron el doble de dosis alcanzaron la remisión 71% de FMF, 57% DMVK y 73% de TRAPS. Los objetivos secundarios también fueron superiores en los pacientes que recibían CAN frente a placebo en los 3 grupos, salvo la disminución de SAA en FMF y DMVK. De los pacientes que tuvieron una respuesta completa a las 16 semanas, el 100% de las FMF no presentaron ningún brote a las 40 semanas y el 82% de DMVK y TRAPS. Los pacientes que no tuvieron una respuesta completa a CAN, presentaron menor número de brotes durante el estudio que en los 12 meses previos al estudio. No hubo muertes ni infecciones oportunistas. El número de efectos adversos por 100 pacientes-año fue 97.4 en grupo de CAN vs 42.7 en grupo placebo en FMF, 135 vs 57 en DMVK

y 50 vs 24.8 en TRAPS. Hubo 12 infecciones graves, 2 de las cuales sucedieron en el grupo placebo. 4 pacientes tuvieron que suspender tratamiento, 2 por ineficacia, 1 por neutropenia y uno por disminución del filtrado glomerular que no se atribuyó al fármaco. 3 pacientes presentaron neutropenia.

Comentarios

Ensayo clínico que demuestra la eficacia y seguridad de anti IL-1 en

estas enfermedades autoinflamatorias, como cabía esperar por su patogénesis y por los estudios observacionales previos, así como por los resultados de 2 pequeños estudios controlados con rilonacept y anakinra. El diseño tan complejo se debe a la baja frecuencia de estas enfermedades y a su heterogeneidad en la presentación clínica. 29% de pacientes con DMVK precisaron aumentar la dosis de CAN a 300 mg cada 4 semanas vs 4% FMF y 8%

TRAPS, lo cual sugiere que estos pacientes precisan mayor dosis de fármaco. La frecuencia de infecciones en DMVK es también mayor, probablemente debido a su menor edad de presentación y en el momento de inclusión (edad media de 13 años vs 22 en los otros 2 grupos). Hasta este estudio, con excepción de la colchicina en FMF, en estas enfermedades los tratamientos se basaban en recomendaciones de experto.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

CANAKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES DE FIEBRE RECURRENTE

Fabrizio De Benedetti, Marco Gattorno, Jordi Anton, et al. N Engl J Med 2018; 378:1908-1919.

No existen tratamientos estandarizados para la fiebre mediterránea familiar (FMF) resistente a colchicina, la deficiencia de mevalonato-quinasa (MVK) o el síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de necrosis tumoral (TRAPS). Algunos estudios pequeños han sugerido que la inhibición de la interleucina 1 puede ser eficaz en estos escenarios. El ensayo clínico CLUSTER intenta estudiar la eficacia y seguridad de canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β , en estas enfermedades.

Se trata de un estudio en fase 3 en el que se incluyen tres cohortes

de pacientes, una por enfermedad, que seguían un mismo protocolo. Se incluían pacientes en brote y se aleatorizaban 1:1 a recibir canakinumab subcutáneo (150 mg o 2mg/kg en pesos < 40kg) o placebo cada 4 semanas. En el día 29 del estudio, los pacientes con nuevo brote podían incluirse en otra fase, abierta, para aumentar dosis del fármaco (hasta 300 mg) o recibirlo si estaban en el brazo placebo. Los pacientes que inicialmente estaban en tratamiento con canakinumab y alcanzaban el objetivo primario pasaban una segunda aleatorización para recibir placebo o la misma dosis de canakinumab cada 8 semanas. Durante este periodo, los pacientes que presentaban un brote volvían a recibir canakinumab cada 4 semanas.

El objetivo principal fue la respuesta completa definida como resolución del brote inicial medido por escala

PGA (physician's global assessment) <2 y PCR < 10 mg/l o una reducción del 70% del valor basal y la ausencia de nuevo brote hasta la semana 16. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con PGA <2, PCR < 10 mg/l o amilide A sérico < 10mg/l en la semana 16 así como los pacientes que, recibiendo canakinumab cada 8 semanas no presentaran brote.

En total se incluyeron 63 pacientes con FMF resistente a colchicina (31 rama canakinumab, 32 rama placebo), 71 pacientes con MVK (37 canakinumab, 35 placebo) y 46 con TRAPS (22 canakinumab, 24 placebo).

En la semana 16, y para todas las enfermedades, los pacientes recibiendo canakinumab alcanzaron el objetivo principal de forma significativamente más frecuente que los pacientes en placebo (61% vs. 6% en FMF, 35% vs 6% en MVK y 45% vs

8% en TRAPS), con datos parecidos en los pacientes que recibieron canakinumab a dosis de 300 mg. Los objetivos secundarios también se alcanzaron de forma más frecuentes en los pacientes en canakinumab con porcentajes similares al objetivo primario salvo para la amiloide A sérico, que sólo mostro diferencias en el subgrupo de pacientes con TRAPS.

En los pacientes incluidos en la segunda aleatorización, los que fueron tratados con canakinumab cada 8 semanas presentaron menos brotes en los tres grupos.

En los pacientes que alcanzaron la respuesta completa en la semana 16, el 100% de FMF, 82% de MVK y 83% de TRAPS se mantuvieron sin nuevos brotes durante 40 semanas.

En los pacientes que no presentaron respuesta completa, el número medio de brotes durante el ensayo se disminuyó de forma considerable (de 32,5 a 1,2 en FMF, de 14,7 a 2,0 en MVK y de 10,1 a 1,2 en TRAPS).

En la semana 40 el amiloide A sérico se disminuyó en los tres grupos.

Hubo más efectos adversos en los pacientes tratados con canakinumab, principalmente infecciones, que se presentaron con una frecuencia de 173,3 pacientes-año en FMF, 313,5 en MVK y 148 en TRAPS). Las infecciones fueron mayoritariamente respiratorias. No se describen infecciones oportunistas ni ninguna muerte.

Los autores concluyen que el ensayo clínico CLUSTER arroja evidencia sobre el papel patogénico de la IL-1 β en la FMF resistente a colchicina así como en MVK y TRAPS. También muestra eficacia en controlar y prevenir brotes en pacientes con estas enfermedades.

Comentarios

Este ensayo clínico aporta nueva y sólida evidencia de la utilidad de los inhibidores de la IL-1 en pacientes con distintas enfermedades autoinflamatorias, principalmente en FMF resistente al tratamiento convencional con colchicina. Esta observación refuerza la conocida en otros dos pequeños ensayos clínicos en FMF con riloncept y anakinra. Cabe des-

tañar que, si bien en MVK y TRAPS la respuesta completa se alcanzó en menos del 50% de los pacientes, el número de brotes en los no respondedores se redujo drásticamente, así como parámetros pronósticos como la PCR y el amiloide A sérico.

USO DE ANAKINRA A DEMANDA EN BROTES DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Babaouglu H, Varan O, Kucuk H, et al. Clin Rheumatol 2018 Jul 30

La colchicina es la base del tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) y es eficaz y segura, pero un 5-10% de los pacientes no responden bien a pesar de dosis máximas toleradas. Los antagonistas de la IL-1 en inyección a intervalos regulares han demostrado ser eficaces en la disminución de los ataques.

Tanto la adherencia terapéutica como el gasto sanitario podrían ser mejorados en este aspecto, mediante el uso de estos fármacos a demanda, no descrito hasta el momento en FMF. Muchos pacientes con FMF cuentan pródromos, momento que podría ser crucial para tratar los brotes de forma precoz. Además, otros tienen desencadenantes claros. Por ello el uso de anti-IL1 en los momentos prodrómicos o antes de estos desencadenantes, podría cortar el brote o disminuir la gravedad.

El objetivo de este estudio es analizar la utilidad de la administración de anakinra a demanda (AD) en pacientes con FMF.

Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital terciario de Ankara. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de FMF. La indicación de anakinra fue la presencia de ataques a pesar de la dosis máxima tolerada de colchicina o intolerancia a colchicina. Para la inclusión en el estudio debían de tener pródromos prominentes, desencadenantes claro del brote o el deseo de cambiar a este esquema terapéutico. El tratamiento se mantenía

durante al menos 2 días, hasta la resolución del brote o el tiempo de duración del "trigger". Ninguno de los pacientes podía tener inflamación subclínica persistente, proteinuria o amiloidosis.

Se incluyeron 15 pacientes que recibían anakinra AD. El tiempo medio de tratamiento con anakinra fue de 6 meses. La media de uso de anakinra fue de 8 inyecciones durante un período de 3 meses. En 6 pacientes se hizo un cambio de anakinra diario a AD y en 9 se inició directamente este esquema terapéutico. Los motivos de utilizarlo AD fueron: pródromos en 10, desencadenantes claros en 3 y en 2 por voluntad propia. Comparado en general el período de colchicina frente a colchicina más anakinra AD se observó un beneficio estadísticamente significativo en relación con la gravedad de los ataques, la duración, la frecuencia, la escala de actividad, la ratio ataque/pródromo y el absentismo laboral a favor del esquema AD, no así en los niveles de PCR, en los que no se vieron diferencias estadísticamente significativas. Analizando estos mismos parámetros en el subgrupo de pacientes en los que se había pasado de un esquema de anakinra continuo a AD, en 5/6 fue preciso pasar de nuevo a la administración continua por empeoramiento tras el cambio. En 9/9 pacientes en los que se pautó de inicio AD, se pudo mantener así por mejoría de todos los parámetros mencionados.

Comentarios

Este estudio concluye que el uso de anakinra AD en pacientes con FMF es eficaz en seleccionados casos con pródromos o desencadenantes claros y sin inflamación crónica ni amiloidosis. Llama mucho la atención de los resultados, que en 5/6 pacientes del grupo de cambio de anakinra continua a AD fue preciso modificar de nuevo a la prescripción continua por empeoramiento, no así en el grupo de inicio con esta pauta. Esto podría ser un dato a tener en cuenta a la hora de pautar de inicio anakinra en estos pacientes y de cara al diseño de un futuro ensayo clínico. Los datos aún son limitados, pero de gran interés.

Resúmenes del IX Congreso de la AADEA

Córdoba, 16 y 17 de febrero de 2018

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN CLÍNICA

¿CÓMO EVOLUCIONAN LAS ARTRITIS INDIFERENCIADAS?, NUESTRA EXPERIENCIA EN LA CONSULTA DE ARTRITIS DE RECIENTE INICIO

Calvo Gutiérrez, Jerusalem;
(Coautores) Jiménez Gasco, Rocío;
Font Ugalde Pilar;
Ortega Castro, Rafaela;
Escudero Contreras, Alejandro;
Collantes Estevez, Eduardo.
Unidad de Gestión Clínica de Reumatología
Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto
Maimónides de Investigación Biomédica de
Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba.

Introducción

Con la instauración de la consultas de artritis de reciente inicio (ARRI) se valoran más precozmente a los pacientes en el curso de su enfermedad, este hecho conlleva que un porcentaje importante de éstos no puedan ser clasificados dentro de un diagnóstico específico (ACR 1987), denominándose a este grupo Artritis indiferenciadas (AI). La prevalencia de AI en cohortes de ARRI varía entre 23-56%. En cuanto al pronóstico son escasos los estudios que aportan datos, aunque se conoce que cerca del 50% remiten, 30% evoluciona a ARRI y 20% continúan como AI. Por este motivo, muchos autores confieren a esta entidad un pronóstico benigno, sin embargo el clínico debe identificar que artritis remitirá o se establecerá

ya que el daño articular aparece desde los primeros meses de la evolución de la enfermedad.

Objetivos

Describir las características clínicas basales y el comportamiento en el tiempo (12, 24 y 60 meses) de las AI y determinar las características clínicas que pudieran influir en la evolución a ARRI.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con AI con al menos 12 meses de seguimiento procedentes de la consulta de ARRI del servicio de Reumatología del HURS desde mayo de 2006, y se evaluaron longitudinalmente hasta enero de 2017. Analizamos variables clínicas y de laboratorio basales y se compararon proporciones mediante la prueba (chi-2) para determinar qué factores estaban relacionados con la evolución a AR. Se utilizó el programa SPSS v17 para los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresaron como media (DS) y las variables cualitativas con porcentajes.

Resultados

Se incluyeron 199 pacientes. 36.1% eran mujeres, con una edad media de 48,9 (15,8) años. El 21,1% eran FR+ y el 38,1% ACPA+. Menos de la mitad tenían hábito tabáquico 40,2% y en 21.6 % existía historia familiar de AR.

La duración media de los síntomas antes de la 1º visita fue de 6,7 (7,7) meses. 25.1 % presentaban afectación monoarticular frente a 13.5% poliarticular. Sólo se visualizaron erosiones en un 4% en la visita basal. Durante el seguimiento a 12 meses, 40 (20,1%) evolucionaron a ARRI, 51 (25,6%) a reumatismo palindrómico, 53 (26,6%) a otras enfermedades reumáticas, 52 (26,1%) permanecieron como AI y en 3 (1,5%) remitió. A los 24 meses, 61 remitieron espontáneamente y 25 permanecían como palindrómico, 14 evolucionaron a ARRI, 7 a otra enfermedad y el resto permanecieron como AI. Del grupo de AI, durante los 5 años posteriores, 2 pacientes fallecieron y 2 no continuaron el seguimiento. 11 (22%) evolucionaron a ARRI, 5 (10%) permanecieron como AI, 4% evolucionaron a otra enfermedad y 30 (60%) remitieron espontáneamente. Se analizaron las características del grupo que evolucionó a ARRI durante el primer año, 53,6% fueron mujeres, con predominio de artritis de pequeñas articulaciones (55%) y rigidez matutina > 1 hora (50%), mostrando cada una de estas características diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo que no progresó a ARRI. 65% presentaron FR+ (OR= 2,5 (2,1-8,1) y 80% ACPA + (OR=9,8 (4,1 -22,8) mientras que fueron negativos el 100% de los pacientes que permanecían como AI y solo 20% eran FR+.

Conclusiones

Para el diagnóstico precoz es imprescindible identificar a los pacientes con AI que desarrollaran una AR. Una cuarta parte los pacientes analizados en nuestro estudio evolucionó a AR y éstos debutaron en más de la mitad de los casos con una forma poliarticular, afectación de articulaciones pequeñas y la gran mayoría se diagnosticaron en los primeros 12 meses de seguimiento. Son factores predictores de evolución a AR la presencia de FR y especialmente de ACPA. Se han identificado características clínicas y de laboratorios útiles para predecir que pacientes tienen riesgo de tener artritis persistente.

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN BÁSICA

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES Raras EN GENES DE LA RUTA DEL INFLAMASOMA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET EMPLEANDO TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Sergio Burillo-Sanz;
Israel Olivas-Martínez;
Marco-Antonio Montes-Cano;
José-Raúl García-Lozano;
Lourdes Ortiz-Fernández;
María Francisca González-Escribano.
Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla..

Objetivos

Estudiar mediante Next Generation Sequencing el papel que desempeñan las variantes raras de una serie de genes relacionados con enfermedades autoinflamatorias en la patogenia de la enfermedad de Behçet.

Material y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico con 355 pacientes de Behçet procedentes de 17 hospitales y centros diferentes. Se extrajo el ADN de estos pacientes y se analizó por secuenciación masiva (plataforma Ion Torrent)

empleando un panel que contenía 7 genes (125 amplicones) implicados en la vía del inflamasoma y que se asocian a patologías autoinflamatorias: CECR1 (DADA2), MEFV (FMF), MVK (HIDS), NLRP3 (CAPS), NOD2 (CD/BS/EOS), PSTPIP1 (PAPA) y TNFRSF1A (TRAPS). Los datos obtenidos se analizaron mediante diversos softwares y se clasificaron como variantes raras aquellas cuyo MAF (frecuencia del alelo minoritario) estaba entre 0 y 0,05. Se usaron 4 programas distintos: SKAT, CollapseBt, C(α) y KBAC ponderado, para medir el grado de asociación de cada gen con la enfermedad de Behçet. Asimismo, se emplearon diversas bases de datos (Infervers, HGMD, ClinVar) para comprobar el grado de significación clínica de cada variante, y su potencial patogénico se determinó por medio de los algoritmos PolyPhen2 y SIFT. La presencia de dichas variantes fue confirmada por Sanger.

Resultados

Se hallaron un total de 62 variantes en los 7 genes estudiados presentes en los pacientes con enfermedad de Behçet. A pesar de que todos estos genes resultaron estar asociados con Behçet usando al menos alguno de los programas descritos (SKAT), solo MVK, NOD2 y PSTPIP1 mostraron dicha asociación independientemente del programa empleado. Cuando se consideraron todos los genes, se encontraron 40 variantes asociadas con autoinflamación en las bases de datos clínicas y 25 de ellas se predijeron como patogénicas por lo menos en alguno de los algoritmos. Si nos centramos en los 3 genes mencionados anteriormente, las variantes raras asociadas con Behçet fueron 20, de las cuales 12 se consideraron como patogénicas. La máxima contribución a esta asociación se halló en NOD2.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran que existe una influencia de las variantes raras encontradas en los genes de la ruta del inflamasoma asociados con enfermedades autoinflamatorias en la patogenia de la enfermedad de Behçet.

ANTI-CD38 AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

E. J. Pavón ^a;
E. Zumaquero ^a;
A. Rosal-Vela ^a;
K.-M. Khoo ^b;
D. Cerezo-Wallis ^a;
S. García-Rodríguez ^a;
M. Carrascal ^c;
J. Abian ^c;
R. Graeff ^d;
J.-L. Callejas-Rubio ^e;
N. Ortego-Centeno ^e;
F. Malavasi ^f;
M. Zubiaur ^a;
J. Sancho ^a.

^a Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN), CSIC, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud (PTS), Granada, Spain.

^b Department of Rheumatology, Allergy and Immunology, Tan Tock Seng Hospital, Singapore.

^c Laboratory of Proteomics CSIC/UAB, Facultat de Medicina, Bellaterra, Spain.

^d Department of Physiology, University of Hong Kong, Hong Kong, China.

^e Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain.

^f Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical Sciences, University of Torino, Turin, Italy.

Objetivos

The aim of the present study is to define the prevalence in systemic lupus erythematosus (SLE) patients of autoantibodies to the multifunctional protein CD38 possessing ADP-ribosyl cyclase activity responsible for both the synthesis and the degradation of several Ca(2+)-mobilizing second messengers. Additionally to explore whether there is an association of these autoantibodies with cytokine plasma levels, clinical activity, and CD38 surface expression in T cells.

Material y métodos

Anti-CD38 IgG and IgM concentrations were measured by ELISA. The Bio-Plex Precision Pro Human Cytokine 10-Plex kit assay (Bio-Rad) was used to simultaneously test 10 cytokines: IL-1 β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IFN-γ and

TNF- α . Changes in intracellular calcium concentrations in Jurkat T cells were measured. The percentage of apoptotic cells was determined by flow cytometry analysis. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) or purified T cells were analyzed for surface expression of CD3, CD4, CD8, CD38, CD19 and CD56 by single or double-staining using FITC-, or PE-labeled anti-CD3, anti-CD38, anti-CD19, and anti-CD56 monoclonal antibodies (Abs) in the relevant combinations.

Resultados

CD38 expression in CD4(+), CD8(+), or CD25(+) T cells was significantly higher in SLE patients than in Normal controls. Increased CD38 expression in SLE T cells correlated with plasma levels of Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) and Th1 (IL-1 β , IL-12, IFN- γ , TNF- α) cytokines, and was more prevalent in clinically active SLE patients than in Normal controls. In contrast, elevated anti-CD38 IgG autoantibodies were more frequent in clinically quiescent SLE patients (SLEDAI=0) than in Normal controls, and correlated with moderate increased plasma levels of IL-10 and IFN- γ . However, clinically active SLE patients were mainly discriminated from quiescent SLE patients by increased levels of IL-10 and anti-dsDNA antibodies, with odds ratios (ORs) of 3.7 and 4.8, respectively. Increased frequency of anti-CD38 autoantibodies showed an inverse relationship with clinical activity (OR=0.43), and in particular with the frequency of anti-dsDNA autoantibodies (OR=0.21). Increased cell death occurred in CD38(+) Jurkat T cells treated with anti-CD38(+) SLE plasmas, and not in these cells treated with anti-CD38(-) SLE plasmas, or Normal plasmas. This effect did not occur in CD38-negative Jurkat T cells, suggesting that it could be attributed to anti-CD38 autoantibodies.

Conclusiones

These results support the hypothesis that anti-CD38 IgG autoantibodies or their associated plasma factors may dampen immune activation by affect-

ing the viability of CD38 (+) effector T cells and may provide protection from certain clinical SLE features.

PSICOSIS Y AUTOINMUNIDAD. DIAGNOSTICAMOS LO QUE PENSAMOS

V. Naranjo-Velasco¹;
Tamara Rico-Armenteros²;
Gema Armenta-López²;
María Luz Carmona-Pérez²;
Miriam Pérez-Ruiz²;
Lourdes Domínguez-Acosta³;
Ángel Estella-García².
Servicio de Medicina Interna¹, Unidad de Cuidados Intensivos², Hematología³.
Hospital de Especialidades Médicas de Jerez de la Frontera. (Cádiz)

Objetivos

Diagnóstico diferencial en la psicosis aguda y sus implicaciones autoinmunes.

Material y métodos

Presentamos el caso de una paciente con trastornos del comportamiento en relación a una patología autoinmune.

Resultados

Mujer, 30 años, sin antecedentes de interés. Consulta a urgencias por parestesias y debilidad motora en hemituerpo izquierdo, se realiza analítica y Tac craneal sin alteraciones. En la entrevista sólo refiere sintomatología gripal en los días previos. A las 96 h de su ingreso comienza de forma progresiva con episodios de cefalea (afebril), vómitos, confusión, agitación y desconexión del medio. Lenguaje incoherente, desinhibición y alucinaciones. Ante la refractariedad de los síntomas a los antipsicóticos y benzodiacepinas habituales se traslada a UCI bajo sedación profunda. En la RMN de cráneo no se objetivan lesiones. Se efectúa punción lumbar con envío de la muestra para estudio. Durante los primeros cuatro días de su ingreso se le atribuyó un origen funcional dado la rápida mejoría de los escasos síntomas neurológicos. Posteriormente se pensó en el debut de una enfer-

medad psiquiátrica por la clínica psicótica. Finalmente, se demostró un origen orgánico tras un LCR con importante leucocitosis de predominio mononuclear, proteinorraquia y sin consumo de glucosa, todo ello compatible con meningoencefalitis. El diagnóstico diferencial de dicha entidad alberga a las enfermedades psiquiátricas, naturaleza infecciosa, tóxica-metabólicas, trastornos vasculares, causas neoplásicas y enfermedades desmielinizantes/inflamatorias. En este caso, la etiología bacteriana parecía poco probable por los hallazgos del LCR, al igual que el origen tóxico-metabólico y/o desmielinizante por no existir ninguna alteración al respecto en los estudios analíticos y pruebas de imagen realizadas. Sopesando como primera opción la naturaleza vírica del cuadro y a la espera de las serologías de LCR se inicia, no obstante, tratamiento empírico con antibioterapia y aciclovir, sin mejoría del delirium tras 72h de tratamiento. En este punto, y tras las serologías negativas, se plantea la posible naturaleza autoinmune del proceso, por lo que se retiran antibióticos y antivirales comenzando con bolos de metilprednisolona inicialmente y posterior asociación a inmunoglobulinas. Se realiza EEG que describe una afectación cerebral difusa entencida con patrón delta y una valoración ginecológica para despistaje de patología tumoral ovárica que resultó normal. A las 24-36 h de tratamiento inmunosupresor la paciente presentaba una mejoría clínica espectacular, con posterior resolución del cuadro en los días sucesivos. Finalmente la autoinmune en LCR y los Ac onconeuronales resultaron negativos, a pesar de lo cual no se descartaba el mecanismo autoinmune del proceso.

Conclusiones

La encefalitis autoinmune es una entidad rara y poco frecuente que sólo es susceptible de diagnóstico si se piensa en ella. Con un debut clínico inespecífico, un amplio diagnóstico diferencial y un pronóstico sombrío asociado a un diagnóstico tardío.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW (EGB) EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO

Andrés González Macía;
Ignacio Martín Suárez;
Álvaro Sánchez de Alcázar del Río;
Francisco Javier Bejarano Luque;
Elena Concejo Martínez;
Encarnación Gutiérrez Jiménez;
María Pérez Aguilera;
Alicia Hidalgo Jiménez.
Hospital Juan Ramón Jiménez.
UGC Medicina Interna. Huelva.

Objetivos

Descripción de las características basales de pacientes con EGB en una consulta de enfermedades autoinmunes, así como evaluar la proporción de pacientes curados con tratamiento médico y el porcentaje que requirió otros tratamientos.

Material y métodos

Se evaluaron a todos los pacientes en seguimiento en una consulta de enfermedades autoinmunes desde 1999 con diagnóstico de EGB. Se definieron variables demográficas, clínicas y analíticas mediante el estudio retrospectivo de las historias clínicas. Además, se valoraron los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico en monoterapia o terapia combinada, los que requirieron cirugía o tratamiento con yodo radiactivo para el control de la enfermedad y aquellos que sufrieron una recaída de su enfermedad.

Resultados

De un total de 56 pacientes evaluados, 45 eran mujeres (80,4%) y 11 eran hombres (19,6%). La edad al diagnóstico presenta una mediana de 45 años con un rango intercuartílico de 21. Respecto a la etiología, 37 pacientes (66,1%) presentan únicamente EGB, sin otra patología autoinmune asociada; mientras que en 19 (33,9%) coexistía otra patología autoinmune, ya fuera únicamente enfermedad de Hashimoto (7,14%), otra enfermedad autoinmune (21,42%) o a más de una enfermedad auto-

inmune incluyendo al Hashimoto (5,33%). Respecto al tratamiento, 20 pacientes (35,7%) se curaron con tratamiento farmacológico, sin recaídas posteriores de posteriores; 25 (44,6%) requirieron cirugía o tratamiento con yodo radiactivo por fracaso de la terapia farmacológica y 9 (16,1%) presentaron recaída de la enfermedad años después de finalizar el tratamiento farmacológico. También se evaluó la negativización de anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI) tras el tratamiento, resultando negativos en 27 de los pacientes (48,2%); permaneciendo positivos en 17 de ellos (30,4%). 12 de ellos (18,2%) no presentan determinación de anticuerpos posteriormente al tratamiento.

Conclusiones

La EGB es una entidad presente en nuestras consultas, de origen principalmente primario y mayor presencia en el sexo femenino que, en casi la mitad de los pacientes de nuestra muestra fue necesario un tratamiento más agresivo al propio farmacológico para el control de la enfermedad.

ESTUDIO DE AUTOANTICUERPOS EN ENCEFALITIS LÍMBICAS Y SU RELACIÓN CON SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Israel Olivas-Martínez¹;
Laura González-García²;
Marco A. Montes-Cano¹;
Emilio Franco-Macías³;
Alfredo Palomino-García³.

¹Servicio de Inmunología; ²Servicio de Bioquímica; ³Servicio de Neurología.
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos

Realizar un análisis retrospectivo en pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune estudiados en la unidad de inmunopatología durante los años 2016-17 y su correlación con la existencia de síndromes paraneoplásicos asociados a estas patologías.

Material y métodos

Se estudiaron muestras de suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) procedentes de 113 pacientes con sintomatología neurológica diversa, 58 hombres y 55 mujeres con edades entre los 3 y 80 años, durante el período 2016-17. El análisis se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta para detectar autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos neuronales de superficie. Se utilizaron para ello secciones de cerebelo, hipocampo, así como células transfectadas con seis antígenos neuronales de superficie diferentes: NMDA-R, AMPAR1/2, CASPR2, DPPX, LGI1 Y GABARB1/2. Los datos clínicos de los pacientes positivos fueron contrastados buscando un posible tumor primario indicativo de un síndrome paraneoplásico..

Resultados

Un total de 9 pacientes (8%) mostraron resultados positivos a la inmunofluorescencia indirecta, con proporción 2:1 para mujeres. Seis pacientes presentaron anticuerpos frente a NMDAR (67%), 1 frente a CASPR2 (11%) y 1 frente a LGI1 (11%). Finalmente, en un paciente (11%) en el que se detectó un resultado positivo en hipocampo, no se pudo identificar la diana. Tres de los 9 pacientes (33%) mostraron un tumor primario en el contexto de un síndrome paraneoplásico, asociado en todos los casos con autoanticuerpos anti-NMDAR (50% de los pacientes con este tipo de anticuerpos), y de tipo teratoma ovárico o cáncer de mama. El paciente con anti-CASPR2 desarrolló un síndrome de Morvan, mientras que aquel con anti-LGI1 presentó una clínica de encefalitis con crisis epilépticas. Finalmente, el paciente positivo al hipocampo pero negativo a la presencia de autoanticuerpos frente a las especificidades ensayadas mostró hallazgos compatibles con una neuromiotonía.

Conclusiones

La detección temprana de autoanticuerpos frente a antígenos neuronales de superficie pueden conllevar el hallazgo y diagnóstico precoz de síndromes paraneoplásicos, asociados a menudo con este tipo de anticuerpos, permitiendo instaurar tratamientos

adecuados frente al tumor primario y los síntomas neurológicos típicos de las encefalitis límbicas.

IDENTIFICACIÓN MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING DE MUTACIONES ASOCIADAS A ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Israel Olivas-Martínez¹;
Marco A. Montes-Cano¹;
Laura González-García²;
José Bernabéu-Witte³;
Laura Fernández-Silveiro⁴;
Marisol Camacho-Lovillo⁴.

¹Servicio de Inmunología; ²Servicio de Bioquímica; ³Servicio de Dermatología; ⁴Servicio de Pediatría.

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos

Evaluar un paciente con sintomatología inflamatoria y trastornos inmunológicos moderados de naturaleza desconocida por métodos de diagnóstico molecular basados en Next Generation Sequencing (NGS).

Material y métodos

Varón de 27 años con lesiones tipo sabañón dolorosas en cara, manos y pies que aparecen en invierno, acompañadas de episodios febriles repetitivos. El paciente se somete a pruebas bioquímicas, diagnóstico por imagen y estudios de autoinmunidad.

Se solicita además un estudio genético por técnicas de secuenciación masiva (NGS) con un panel de 12 genes relacionados con enfermedades autoinflamatorias: NLRP3 (CAPS), TNFRSF1A (TRAPS), MVK (HIDS), PST-PIP1 (PAPA), MEFV (FMF), NOD2 (CD/BS/EOS), CECR1 (ADA2), TMEM173 (SAVI), IL1RN (DIRA), IL36RN (DITRA), LPIN2 (Síndrome Majeed) y NLRP12 (Síndrome Guadalupe). El ADN del paciente fue amplificado por PCR multiplex de 236 amplicones con el kit Ion AmpliSeq y secuenciado con la plataforma Ion Torrent. Las mutaciones identificadas fueron confirmadas por metodología Sanger.

Resultados

Aunque las pruebas de imagen (TACAR pulmonar) y los estudios de autoinmunidad (ANA y ANCA) fueron negativos, las lesiones características y los hallazgos de sintomatología inflamatoria (transaminasas elevadas) junto con alteraciones inmunológicas, en forma de neutrofilia y linfopenia, hicieron sospechar una enfermedad inflamatoria tipo SAVI.

Se identificaron por NGS 4 mutaciones diferentes en heterocigosis, todas confirmadas por Sanger: una en el exón 9 del gen MEFV (FMF) con cambio aminoacídico I591T, otra en el exón 11 del gen MVK (HIDS) con cambio V377I, otra en el exón 7 del gen LPIN2 (Majeed) que genera el cambio A331S y finalmente otra en el exón 5 del gen TMEM173 (SAVI) que produce el cambio F153V. Las 4 mutaciones se asocian a enfermedades autoinflamatorias, si bien F153V no descrita hasta la fecha, se localiza en una posición contigua a otra mutación (N154S) asociada a SAVI, por lo que no se descarta su implicación en la patología de base del paciente.

Conclusiones

La identificación por NGS de 4 mutaciones diferentes relacionadas con enfermedades autoinflamatorias, una de ellas no descrita, en un mismo paciente permite ampliar tanto el espectro de mutaciones como de fenotipos asociados a estos trastornos del sistema inmune.

DETECCIÓN DE LINFOCITOS B ANTI-ENA CIRCULANTES CAPACES DE DIFERENCIARSE EN CÉLULAS SECRETORAS DE ANTICUERPOS ANTI-ENA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Raquel de la Varga Martínez¹;
Beatriz Rodríguez Bayona²;
Gustavo A. Áñez Sturchio³;
Fermín Medina Varo³;
Carmen Rodríguez⁴.

¹Unidad de Investigación, Área de investigación clínica en Inmunología y Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

²Área de Inmunología. UGC de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

³Sección de Reumatología, UGC de Cirugía Ortopédica, Traumatología y Reumatología. HUPM, Cádiz.

⁴Servicio de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

Objetivos

El lupus eritematoso sistémico (LES) cursa con hiperactivación de linfocitos B (LB) y producción de autoanticuerpos (autoAc) contra autoantígenos celulares. Sin embargo, la contribución relativa de los LB autorreactivos (LBA) a la producción de autoAc en LES no se conoce completamente.

Nuestro objetivo es detectar LB circulantes específicos de ENA (LB-ENA) y explorar su capacidad de diferenciarse en células secretoras de Ac anti-ENA (CSA-ENA).

Material y métodos

Se purificaron LB-ENA de sangre de 20 pacientes con LES con respuesta serológica anti-ENA mediante el uso de inmunobeads magnéticas que llevan el antígeno ENA en su superficie (QUANTA-Flash®-ENA7, Werfen). Como control, se purificaron LB específicos para Ac anti-proteína citrulinada (ACPA) de 5 pacientes con AR y ACPA en suero.

Se usó mAc anti-CD40 y/o una MIX de citoquinas inductoras de LB (IL6, IL21, BAFF, APRIL y CXCL12) para estimular cultivos de LB-ENA, y cicloheximida (CHX) para inhibir. La producción de Ac anti-ENA e IgG se determinó por quimioluminiscencia y por un ELISA in house, respectivamente. Las CSA se identificaron como células con una morfología de plasmablasto e IgG intracitoplásmica por inmunofluorescencia. El fenotipo de LB-ENA se realizó mediante citometría de flujo.

Resultados

Los LB-ENA aislados (Figura 1A, 1C) se diferenciaban a CSA-ENA (Figura 1B, 1D) en cultivos estimulados (Ac

antiCD40 y/o MIX) y producían IgG (Figura 1E) y Ac anti-ENA (Figura 1F) en cultivo en 15/20 pacientes (Figura 1G).

Los LB-ENA tanto sin estimular (CTRL) como en presencia de CHX, no producían IgG ni Ac anti-ENA en cultivo. LB-ENA, pero no LB-ACPA, fueron inducidos a producir Ac anti-ENA, y viceversa.

Más del 70% de LB-ENA fueron CD20+CD27- y más del 10% de ellos expresaron CD69.

Los pacientes con LB-ENA circulantes tenían mayor concentración sérica de Ac anti-ENA (Figura 1H).

Conclusiones

La inmunoselección mediante inmunobeads magnéticas acopladas a ENA y ACPA es un método adecuado para purificar LB-ENA y LB-ACPA específicos de pacientes con LES y AR, respectivamente.

Los LBA se diferencian a CSA en presencia de estímulos T-independiente y T-dependientes, vía CD40, siendo mayor con estos últimos.

Una fracción significativa de LB-ENA representan LB naïve activados CD20+ CD27- CD69+.

LB-ENA circulan en el 75% de los pacientes con LES y en esos pacientes la producción de Ac anti-ENA séricos es mayor. Estos resultados

indican que, al menos, una parte de la producción de Ac anti-ENA depende de la diferenciación de LBA que podría tener lugar en situaciones de inflamación.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO COMO DEBUT DE SARCOIDOSIS

V. Naranjo-Velasco¹;
Ana del Río- Lechuga²;
Josefa Jiménez-Arjona¹.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Cardiología.

Hospital de Especialidades Médicas de Jerez de la Frontera. (Cádiz).

Objetivos

Descripción de un caso de sarcoidosis diseminada con debut atípico.

Material y métodos

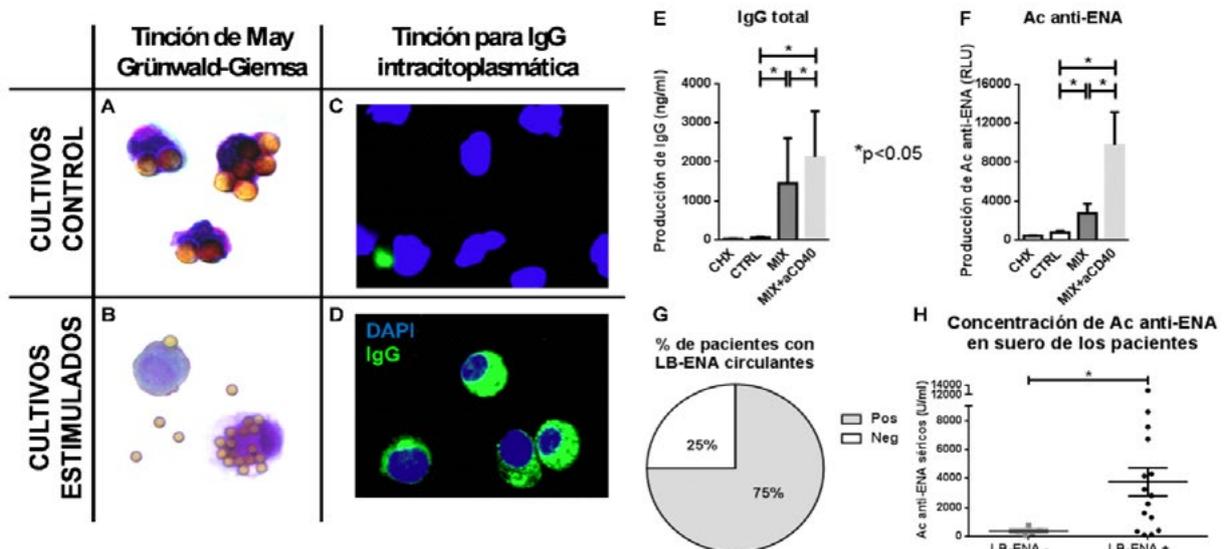
Presentamos el caso de un paciente con clínica de dolor torácico como debut de una enfermedad granulomatosa diseminada.

Resultados

Varón de 44 años, diabético y fumador. Consulta a urgencias por episodios de dolor torácico a moderados esfuerzos desde hace unos días. Lo

describía como opresivo, irradiado a cuello y con palpitaciones. En el electrocardiograma se observa un descenso de ST en v2-v4 con elevación de los marcadores cardíacos (dos veces el límite superior de la normalidad). Se procede a la realización de una coronariografía donde no se objetivan lesiones angiográficas. Ante la persistencia clínica y los hallazgos ecocardiográficos que mostraban una disfunción sistólica leve con FEVI del 41% e hipocinesia anteroseptal, se solicita un SPET-TAC que describe una actividad metabólica moderadamente incrementada en septum basal y medio compatible con inflamación activa, además de un defecto severo de captación en segmento anterolateral en relación con necrosis miocárdica. Se decide ampliar estudio con Tac toraco-abdominal, donde se objetivan lesiones granulomatosas pulmonares y abdominales de predominio hepático. Se realiza estudio electrofisiológico con inducción de TV monomorfa sostenida con rápida inestabilidad hemodinámica del paciente que precisa de cardioversión eléctrica, no permitiendo realizar mapeo para su ablación terapéutica, por lo que finalmente se traslada a UCI para implante de desfibrilador automático (DAI). Finalmente, mediante biopsia de le-

Figura 1.



sión hepática se confirma la sospecha diagnóstica de sarcoidosis. A su alta se inició terapia con metotrexate y dacortin con buena tolerancia al mismo. Tras un año en tratamiento las lesiones pulmonares y hepáticas habían desaparecido en su totalidad, siendo mínimos los focos de actividad cardíaca.

Conclusiones

La sarcoidosis es un trastorno inflamatorio sistémico con formación de pequeños nódulos (granulomas) en los diferentes tejidos. A nivel cardíaco dichos nódulos pueden interferir con el sistema de conducción eléctrica provocando arritmias mortales, por lo que requiere una alta sospecha diagnóstica y un tratamiento precoz.

SÍNDROME DRESS (REACCIÓN CUTÁNEA A DROGA CON EOSINIFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS) POR SULFASALACINA. PRESENTACIÓN DE UN CASO CON EVOLUCIÓN FAVORABLE

Manuel Tenorio Martín;
Mariano Aguayo Canela;
Guillermo José Jiménez Thomas;
Rocío Tenorio Villegas.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. SAS.

Introducción

El acróstico DRESS (Reacción cutánea a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), fue acuñado en 1996. Sin embargo, había sido descrito en 1988. Su incidencia aproximada es de 1/100.000 hab/año.

El síndrome se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, afectación de órganos internos y hematológicas, como eosinofilia y linfocitosis. Generalmente se desarrolla de 2 a 6 semanas después exposición a la droga causante, y suele resolverse tras la retirada del fármaco

Los fármacos reumatológicos más comúnmente causantes de Síndrome DRESS son: alopurinol, sulfasalazina y minociclina, dapsos-

na, leflunomida, hidroxicloroquina, AINEs, febuxostat, bosentan y solcitinib.

Una revisión de 2016 de Síndrome DRESS por sulfasalazina ha localizado 48 casos. El órgano interno más común que participó fue el hígado (72%) La mortalidad ocurrió en solo dos casos (4.1%).

Objetivos

- Describir un caso de Síndrome DRESS por Sulfasalacina con evolución favorable.
- Llamar la atención sobre la probabilidad de esta reacción adversa a un medicamento de uso frecuente.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo de un caso de Síndrome DRESS por Sulfasalacina.

CASO.- Paciente diagnosticado de Artritis Psoriásica que inicia tratamiento con sulfasalacina, en dosis progresiva desde 500 mgs cada

12 horas. A los 19 días de iniciar la medicación comienza a presentar un cuadro de febrícula, cefalea, eritrodermia con lesiones papulares muy pruriginosas, que en algunas localizaciones tiene aspecto pseudovesicular. (Imágenes 1 y 2) También eosinofilia y transaminitis. Tras la suspensión de la Sulfasalacina y aplicación de terapia corticoidea descendente, empezando por 1 mg/kg/día, inicia mejoría progresiva, hasta la resolución del cuadro (Imágenes 3 y 4).

Resultados

Se trata pues de un caso de Síndrome DRESS con afectación cutánea con lesiones pruriginosas eritematopapulares y pseudovesiculosas, que se acompañó de eosinofilia y afectación hepática y tuvo una evolución favorable, tras la retirada del fármaco.

Imagen 1.



Imagen 3.



Imagen 2.



Imagen 4.



Conclusiones

1. Hemos descrito la patocronia de un Síndrome DRESS con buena evolución y mostrado imágenes significativas del mismo.
2. Llamamos la atención clínica sobre la eventualidad de que la Sulfasalacina, como otros medicamentos de uso común, puedan originar un Síndrome DRESS.

DESCRIPCION DE LAS MIOPATIAS INFLAMATORIAS PARANEOPLASICAS

A. Hidalgo Conde;
 J. Espildora Hernández;
 R. Arnedo Díez de los Ríos;
 M. Abarca Costalago.
 Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es analizar los casos de miopatías inflamatorias paraneoplásicas diagnosticadas en nuestro centro hospitalario durante el periodo 1991-2016.

Material y métodos

Analizamos de forma retrospectiva los datos de los pacientes con diagnóstico de MII en nuestro hospital durante el periodo 1991-2016, recogiendo datos clínicos y seleccionando aquellos relacionados con alguna neoplasia subyacente (9 de un total de 38 miopatias inflamatorias diagnosticadas). Se ha registrado el tipo de MII diagnosticada, así como su pronóstico y evolución, junto a parámetros epidemiológicos y clínicos (edad, sexo, fiebre, pérdida de peso, debilidad muscular, mialgias, disfagia, mialgias, eritema heliotropo, signo del chal, fenómeno de Raynaud, artritis, artralgias, insuficiencia respiratoria, neumopatía intersticial) y analíticos (hemograma, bioquímica, coagulación y autoinmunidad (ANA, Ac anti-DNA, Ac anti-JO1, Ac anti-MI-2, Ac anti-PL7, Ac anti-PL12, Ac anti-PM/SCL12, Ac anti-RO, Ac anti-LA, Ac anti-SRP, Ac anti-ENa6, Ac anti-HMG COA) (Figuras 1 y 2).

Figura 1.

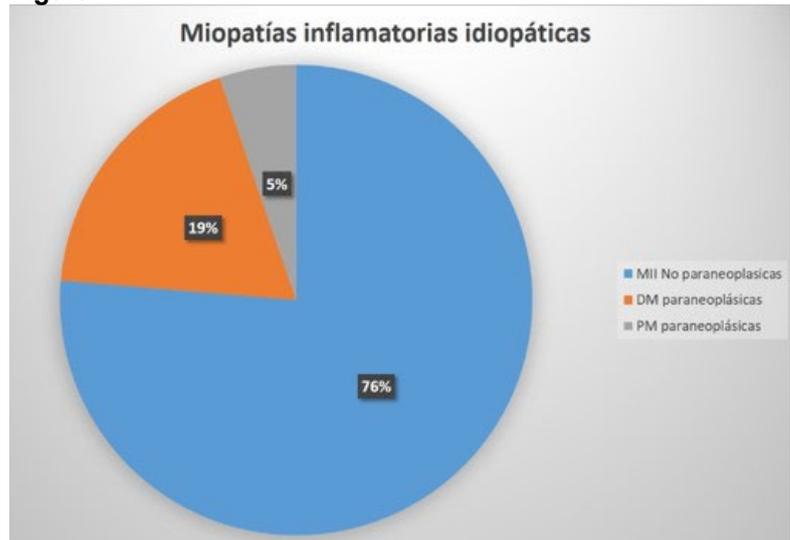
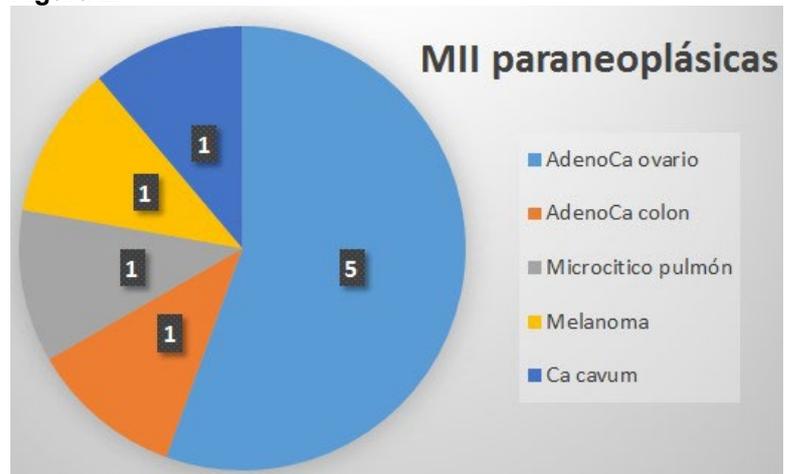


Figura 2.



Resultados

De 38 pacientes diagnosticados de MII, 9 resultaron ser paraneoplásicos (23.68% de la muestra). De ellos, 7 fueron dermatomiositis (77.8%) y tan sólo 2 polimiositis (22.2%). La edad media al diagnóstico fue de 51 años, predominando el sexo femenino (77.8% del total). De los 9 casos, 5 corresponden a adenocarcinoma de ovario, 1 de colon, 1 melanoma, 1 microcitico de pulmón y 1 de cavum. Los anticuerpos ANA parecen ser menos frecuentes entre los pacientes con MII paraneoplásicas (44,4% frente a 73.1%). Lo mismo sucede con otros anticuerpos como el anti-JO1 (0% frente a 50%). La EPI es menos frecuente en los pacientes para-

neoplásicos (11.1%) que en el grupo sin neoplasia asociada (44.4%), con una significación estadística de $p = 0.067$. La proporción de éxitus es mayor en el grupo de pacientes con neoplasia (22.2% frente al 13.8%) sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.545$) (Figura 3).

Conclusiones

El riesgo de cáncer en pacientes con miopatías es muy elevado. Debe descartarse el origen paraneoplásico al diagnóstico y durante un periodo de hasta 5 años, según algunos estudios. El subtipo histológico más relacionado con las miopatías inflamatorias es el adenocarcinoma, sobre todo: ovario, pulmón, cérvix, estómago, páncreas y colon.

Figura 3.

Clínica MII (%)



ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE PACIENTES CON ENFERMEDAD SISTÉMICA AUTOINMUNE (EAS) E INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Encarnación Gutiérrez Jiménez;
Ignacio Martín Suárez;
María Pérez Aguilera;
Carmen Mancilla Requena;
Álvaro Sánchez Alcázar;
Andrés González Macía.
U.G.C. Medicina Interna. Servicio Medicina Interna, HJRJ, Huelva.

Objetivos

Describir las características de una serie de pacientes con inmunodeficiencia primaria, que son seguidos en una consulta de enfermedades sistémicas y que han sido diagnosticados por haber debutado con una enfermedad autoinmune; diferenciando tanto el tipo de EAS como el tipo de inmunodeficiencia, así como el número de pacientes que se encuentran en tratamiento con inmunoglobulinas e inmunosupresores y la evolución clínica de ambas entidades en los últimos 5 años.

Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seguidos en consulta de sistémicas con diagnóstico tanto de EAS como de inmunodeficiencia. Se estudiaron variables demográfi-

cas y clínicas mediante el estudio retrospectivo de las historias clínicas.

Resultados

De un total de 17 pacientes evaluados el 70,5% eran mujeres. Respecto al tipo de EAS, 7 pacientes (41,1%) presentaban enfermedad de Sjögren, 4 tenían SAF (23,5%) y otros 4 pacientes padecían LES (23,5%), estando en algunas ocasiones presentes varias de estas enfermedades en un mismo paciente. Las EAS menos frecuentes fueron enfermedad de Behçet (2 pacientes), espondiloartropatía indiferenciada (2 pacientes) y artritis psoriásica, crioglobulinemia, espondiloartropatía HLAB27 y dermatopolimiositis con un paciente cada una. En cuanto al tipo de inmunodeficiencia, 12 pacientes padecían inmunodeficiencia común variable (70,5%), 3 tenían déficit de IgG1 (17,6%), y había uno con déficit de IgG2 y otro con déficit de IgG4. De los 17 pacientes, 16 recibían inmunoglobulinas (94,1%) y 3 de ellos se encontraban con tratamiento inmunosupresor (17,6%). En los últimos 5 años, 4 pacientes habían sufrido recaída de su EAS (23,5%) y dos de ellos habían sido hospitalizados por infección (11,7%).

Conclusiones

No es infrecuente encontrar la presencia de inmunodeficiencia humoral en pacientes en seguimiento por

EAS, por lo que habría que realizar una búsqueda activa de dichos pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento específico.

DOSIS BAJAS FIJAS DE HIDROXICLOROQUINA FRENTE A DOSIS AJUSTADAS AL PESO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON BAJA ACTIVIDAD

Callejas Rubio JL;
Ríos Fernández R;
Moreno Higuera M;
Sánchez Cano D;
Fatoul del Pino G;
Velasco Fuentes S;
Trigo Rodríguez M;
Faro Miguez N.

Introducción

Las nuevas recomendaciones de la dosis óptima de hidroxycloroquina (HCQ) para disminuir el riesgo de toxicidad ocular es de 5mg/kg de peso real/día. Es posible que, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) inactivos o con poca actividad, dosis fijas bajas de HCQ sean igualmente eficaces en la prevención de brotes que las dosis ajustadas al peso, permitiendo una menor dosis acumulada.

Objetivos

Comparar una dosis fija de 200mg/d de HCQ frente a una dosis ajustada a peso de 5mg/kg peso real/día en pacientes con LES con baja actividad.

Material y métodos

La actividad del LES se midió por SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2K) y Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI Physician Global Assessment (PGA, escala 0-3) en cada visita. Se definió un LES de baja actividad (LLDAS) de acuerdo a Franklyn et al. como: 1) SLEDAI-2K ≤ 4 , 2) no nueva actividad del LES comparada con la visita previa, 3) un PGA ≤ 1 , 4) una dosis de prednisona $\leq 7,5$ y 5) tratamiento de mantenimiento con dosis estables de inmunosupresores. Se determinó LLDAS basal, a los 3 y a los 6 meses. Con idea de ajustar la dosis al peso y dada la imposibilidad de fraccionar los comprimidos de HCQ se calculó la dosis ajustada al peso cada semana (por ejemplo, para una paciente de 62kilos, la dosis calculada sería de 5mg x 52 kilos = 260mg/d x 7 días= 1820mg/sem; 2 días a la semana 400mg/d y 5 días, 200mg/d). Se consideró brote un aumento en SLEDAI de ≥ 3 puntos de acuerdo con las recomendaciones.

Resultados

Se estudiaron un total de 50 pacientes con LES, 25 con dosis fijas y 25 ajustadas a peso, con un LLDAS. No hubo diferencias significativas en el peso corporal entre los dos grupos 52kg (41-58.5) vs 51kg (44-55). No hubo diferencias significativas en las escalas de actividad basales. Durante el seguimiento ningún paciente presentó brote del LES. Al final de los 6 meses, la dosis media de HCQ ahorrada fue de 9,6 gramos aproximadamente.

Conclusiones

En pacientes con LLADS una dosis fija de 200mg/d de HCQ puede ser tan eficaz como la ajustada al peso para prevenir brotes de la enfermedad, permitiendo un ahorro en la do-

sis acumulada de HCQ, disminuyendo por tanto el riesgo de una posible toxicidad ocular.

DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DE ESFUERZO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA SIN CRITERIOS DE APLICABILIDAD DEL ALGORITMO DETECT

Callejas Rubio JL;
Moreno Escobar E¹;
Ríos Fernández R;
Martín de la Fuente P¹;
Sánchez Cano D;
Moreno Higuera M;
Morales Jiménez G;
Ortego Centeno N.
Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina. ⁽¹⁾ Servicio de Cardiología. Hospital San Cecilio. Granada.

Introducción

El algoritmo DETECT es una herramienta fundamental en el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con esclerosis sistémica (ES), seleccionando a los pacientes candidatos a la realización de un cateterismo cardíaco derecho. Uno de sus criterios para incluir pacientes es la presencia de una difusión de CO (DLCO) $<60\%$, lo que determina probablemente que un elevado número de pacientes se diagnostique en clase funcional III. Las pruebas de esfuerzo mediante ecocardiografía permiten detectar pacientes con HAP asociada a ES probablemente en clases funcionales más precoces, cuando la DLCO es $>60\%$ y por tanto, el algoritmo DETECT no puede aplicarse.

Objetivos

presentamos los casos de 5 pacientes diagnosticados mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) de HAP borderline o HAP a partir de los datos obtenidos en el ecocardi-

grama de esfuerzo, que no reunían criterios para la aplicación del algoritmo DETECT.

Resultados

5 pacientes, todas mujeres de una edad medida de 57+/-12 años, 4 con formas limitadas y 1 con forma difusa. Todas referían disnea clase funcional II. La DLCO media fue de 63% (61-66). En el ecocardiograma de reposo la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) media fue de 40mmHg (35-42mmHg) con una respuesta en todos los casos desproporcionada al esfuerzo, con PAPs en pico máximo de esfuerzo media de 55mmHg (51-65mmHg). En el CCD 2 pacientes presentaron criterios de HAP borderline con 23 y 24mmHg respectivamente y 3 de HAP con PAPmedia de 27 (26-28mmHg).

Conclusiones

En pacientes con ES, con disnea clase funcional II, sin criterios de aplicabilidad del algoritmo DETECT por presentar DLCO $>60\%$, la realización de pruebas de esfuerzo puede identificar a pacientes para la realización de CCD.

ESTENOSIS TRAQUEOBRONQUIAL EN GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

Callejas Rubio JL;
Gallardo Medina M (1);
Cassini Gómez de Cádiz LF (1);
Moreno Higuera M;
Ríos Fernández R;
López Plana T;
Fatoul del Pino G;
Ortego Centeno N.
Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Unidad de Fibrobroncoscopia, Servicio de Neumología. Hospital San Cecilio, Granada.

Introducción

La granulomatosis con poliangeitis (GPA) es una enfermedad sistémica autoinmune de etiología desconocida caracterizada por una inflamación granulomatosa necrosante del tracto respiratorio y vasculitis que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre. La afectación tráqueobronquial (ATB) es una manifestación infrecuente

Tabla 1.

Sexo/ edad actual	Edad al diagnóstico Año	M. clínicas diagnóstico	ANCA	Tto inducción/ mantenimiento	Tiempo entre PGA y ATB (meses)	Tto al diagnóstico de la ATB	Afectación FB recidiva ANCA PCR
M/54	52 2014	Disnea y estridor ESG y BPI	Negativos	CIC oral 100mg/d y Pd	0	Nada	ESG y BPI ANCA (-) PCR (-)
M/33	18 2002	Sinusitis crónica Disnea ESG	Positivos c-ANCA	Dilatación CIC iv/ MTX y Pd	0	Nada	BPI ANCA (-) PCR(-)
H/48	19 1998	Afectación renal Nódulos pulmonares	Positivos c-ANCA	CIC iv y Pd/ AZA y Pd	24	AZA y Pd	BPI ANCA(-) PCR(-)
H/57	33 1994	Fiebre y masa pulmonar	Positivos c-ANCA	CIC oral y prednisona/ AZA y Pd	12	AZA y Pd	ESG Granulomas generalizados
M/35	22 2004	Perforación tabique y tímpano	Positivos c-ANCA	CIC oral y Pd/ AZA y Pd	264	AZA y Pd	ESG

Tratamiento recidiva	Evolución
RTX (2016)	RC
RTX(2011)	RP RTX semestral durante 2 años RC
CIC iv y Pd Dilataciones fallidas Neumectomía (2007) AZA	Atelectasia pulmón izquierdo por estenosis de BPI RTX + leflunomida (2011) ANCA(-) PCR (-) Estenosis BPI RTX+ MMF (2013) ANCA (-) PCR (-) Estenosis BPI RTX + MMF (2015) ANCA (-) PCR(-)
AZA+ CIC A	RP Estenosis BPI Rituximab 2005 ANCA (+) PCR (+) Estenosis BPI Rituximab (2007) ANCA (+) PCR (+) Estenosis BPI RTX (2009) ANCA (-) PCR (-) Estenosis BPI RTX2014 ANCA (+) PCR (-)
Dilataciones Corticoides	RC

de la enfermedad. La estenosis de subglotis y tráquea proximal (ESG) es la más frecuente. Poco es conocido sobre la estenosis bronquial, en términos de respuesta terapéutica y/o su evolución, siendo con frecuencia necesarios procedimientos endoscópicos para mejorar el flujo aéreo.

Objetivos

describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento médico y endoscópico de los pacientes con GPA con ATB. (Tabla 1)

Conclusiones

La ATB es una manifestación rara de la GPA pudiendo manifestarse como ESG o estenosis de bronquios principales. En la mayoría de los series, como en la nuestra, no existe afectación renal. Puede presentarse como primera manifestación de la enfermedad o ser una manifestación tardía de la misma. Llama la atención la discordancia entre la actividad de la fibrobroncoscopia y la actividad clínico/inmunológica, siendo la PCR en la mayoría de los casos normales y la determinación de ANCA negativos; ello obliga a unos controles endoscópicos reglados para ver la evolución. Junto al tratamiento endoscópico es necesario el tratamiento inmunosu-

presor. En nuestra serie observamos una buena respuesta al tratamiento con rituximab si bien las recidivas son muy frecuentes.

MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: ESTUDIO EN MODELOS HUMANO Y MURINO

I Arias de la Rosa;
Ch López-Pedreira;
Y Jimenez-Gomez;
P Ruiz-Limón;
C Perez-Sanchez;
MC Abalos;
J Calvo;
Ortega R;
E Collantes;
A Escudero-Contreras;
N Barbarroja.
Servicio de Reumatología, IMBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Córdoba,

Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan una mayor incidencia de alteraciones metabólicas como el desarrollo de resistencia a la insulina (IR). La asociación entre IR y características de la enfermedad como tiempo de evolución, perfil inflamatorio y la actividad aún no se han definido. Además, se desconoce la asociación entre la inflamación sistémica/local y la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico en los pacientes con AR.

Objetivos

Analizar los efectos de la inflamación sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico en el contexto de AR, utilizando tres modelos de estudio: una cohorte de pacientes AR, un modelo murino de artritis y experimentos in vitro utilizando adipocitos 3T3L1.

Material y métodos

Pacientes: 150 pacientes con AR y 50 donantes sanos (DS) se incluyeron en este estudio. La resistencia

a la insulina se midió mediante el índice HOMA-IR. **Modelo murino de AR:** Se utilizó el modelo de ratón con artritis inducida por colágeno (CIA). Se utilizaron 20 ratones CB57J/BL, 5 conformaban el grupo de sanos y 15 integraban el grupo de ratones con artritis, divididos en baja y alta actividad de la enfermedad, según el número de dígitos afectados y en base al tiempo de evolución. Diversos tejidos metabólicos (hígado, músculo y tejido adiposo), leucocitos y plasma fueron recogidos para análisis de expresión génica y proteica. **Tratamiento in vitro de adipocitos con suero de pacientes:** Las células 3T3L1 se diferenciaron a adipocitos y se trataron con suero al 10% de pacientes con AR y DS durante 24h. Se analizó la expresión de genes y proteínas involucrados en inflamación, metabolismo lipídico y señal de la insulina en todos los tejidos y células.

Resultados

El número de pacientes con obesidad, hipertensión, riesgo aterogénico, síndrome metabólico e IR fue significativamente mayor en los pacientes con AR comparado con los DS. Aunque la media del tiempo de evolución fue de 7 años, no hubo asociación entre la duración de la enfermedad y la IR. Los niveles de HOMA-IR correlacionaron significativamente con el DAS28 y la PCR, sugiriendo que la inflamación sistémica podría conducir al desarrollo de IR. En ratones, la inducción de artritis promovió una alteración en la expresión de genes involucrados en inflamación, metabolismo lipídico y señal de la insulina en todos los tejidos metabólicos y leucocitos, apuntando a un aumento de lipólisis y una disminución de adipogénesis, junto con acumulación lipídica e IR en músculo y tejido adiposo. Estos resultados se corroboraron tras tratamiento de adipocitos 3T3L1 con suero de pacientes con AR con alta actividad de la enfermedad.

Conclusiones

1) La IR se relaciona estrechamente con la inflamación sistémica y la actividad de la enfermedad en pacientes AR. 2) La inducción de artritis en

ratones promueve un aumento de la inflamación en músculo, tejido adiposo y leucocitos, junto a un incremento de la lipólisis, una reducción de adipogénesis y acumulación lipídica en esos tejidos. 3) El suero de pacientes AR con alta actividad de la enfermedad y perfil pro-inflamatorio, induce el aumento de lipólisis, reducción de adipogénesis, incremento de inflamación e IR en adipocitos de ratón 3T3L1.

En suma, nuestros resultados sugieren que la inflamación crónica asociada a la AR podría impactar directamente en los tejidos metabólicos, alterando el metabolismo de la glucosa y lípidos y favoreciendo el desarrollo de IR.

Financiado por el Ministerio de Salud (ISCIII, PI17/01316) y CP15/00158 y RIER (RD16/0012/0015) cofinanciado con fondos FEDER.

A PROPÓSITO DE 1 CASO: HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA REALCIONADA CON EL USO DE PORT A CATH

A. M. Aceituno Caño;
E.M. Gázquez Aguilera;
S. Ferra Murcia ;
A.C. Barnosi Marín;
L. León Ruiz;
B. Cervantes Bonet.
Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería .

Objetivos

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) supone la oclusión de vasos pulmonares por coágulos organizados. Entidad cuya patogenia no está clara hoy en día.

El objetivo del estudio es describir un caso de HPTEC en una paciente joven portadora de catéter intravascular permanente.

Material y métodos

Se trata de una paciente de 16 años con antecedentes personales de panhipopituitarismo secundario (germinoma hipofisario tratado con qui-

mioterapia y radioterapia en 2011). Portadora de acceso vascular central desde hacía 3 años. En tratamiento con eutirox, hidroaltesona, desmopresina nasal y parches estrogénicos. La paciente comenzó con disnea de esfuerzo (actividad física escolar) que aumentó de forma progresiva, no asociaba dolor torácico, palpitaciones, síncope u otra semiología. Fue valorada por Cardiología ambulatoriamente, objetivándose hipertensión arterial pulmonar severa, se derivó a Urgencias realizándose Angio-TC torácico e ingresó en Neumología con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), iniciando tratamiento con acenocumarol. Ante la sospecha de HP-TEC se trasladó a Medicina Interna para estudio.

Resultados

Autoinmunidad y serologías virales (VHB, VHC y VIH) negativas, coagulación especial con anticuerpos antifosfolípidos negativos, proteína C y S normal. Niveles de homocisteína elevados (27,50 mg/L) y pro-BNP de 1822 pg/ml.

Ecocardiográficamente se objetivó una PSP de 85 mmHg, dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho con TAPSE 14 mm y ausencia de trombos en el catéter. En el Angio-TC se observaron datos sugestivos de TEP agudo en arteria segmentaria del LSI, LM, LID y subsegmentaria de LII, con aurícula derecha dilatada. Presión en arteria pulmonar de 37 mmHg, medida por cateterismo cardíaco derecho. Ecografía abdominal y de miembros inferiores sin hallazgos relevantes.

Se retiró el port a cath, objetivándose coágulos dentro del sistema. Inició tratamiento con sildenafil (25 mg /8 horas) y bosentán (125 mg/día), presentando mejoría sintomática. Además inició tratamiento con ácido fólico (5mg /día) ante hiperhomocisteinemia. Fue derivada a la Unidad de Hipertensión Pulmonar del 12 de Octubre para valorar tromboendarterectomía.

Actualmente permanece asintomática, con clase funcional I de la NYHA y en tratamiento con Riociguat (2,5 mg/8 horas) como terapia puente al procedimiento.

Conclusiones

- La trombosis del port-a-cath supone una complicación grave que puede influir en la etiopatogenia de la HPTEC. Recomendamos la retirada de estos dispositivos y no su mantenimiento de forma permanente.
- Descartar la hiperhomocisteinemia ante un episodio trombótico, en pacientes jóvenes, con historia familiar de trombosis y con episodios recurrentes.
- En la HPTEC el tratamiento de elección es la tromboendarterectomía, cuando sea posible.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME ANTISINTETASA CON LOS NUEVOS ANTICUERPOS AMINOACIL-ARNT SINTETASA: EXPERIENCIA DE UNA UEAS

Daniel Sánchez Cano¹;
José Antonio Rueda Camino²;
Marina Aroza Espinar³;
Marta Trigo Rodríguez¹;
José Luis Callejas Rubio¹;
Raquel Ríos Fernández¹;
Norberto Ortego Centeno¹.

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Campus de la Salud, Granada.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid).

³Servicio de Medicina Interna. Hospital de Motril, Motril (Granada).

Objetivos

Valoración de pacientes con diagnóstico de síndrome antisintetasa (SAA) de una Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas tras la determinación de los anticuerpos aminoacil-RNAt sintetasa (ARS) disponibles en un centro de referencia (anti-PL-12, anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-OJ y anti-EJ).

Material y métodos

Estudio observacional realizado con una muestra de 9 pacientes. El estudio estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics 22.

Resultados

La mayoría de los pacientes eran hombres (66,7%). La mediana de edad se situó en 65,5 años (intervalo intercuartil [51-73]). Manifestaciones clínicas observadas: enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 88,9%, miositis en el 77,8%, fenómeno de Raynaud en el 77,8%, "manos de mecánico" en el 66,7% artritis en el 44,4%, y afectación cutánea en el 22,2% de casos.

Solo 1 paciente ANA negativos (11,1%). El patrón de inmunofluorescencia más frecuente con diferencia fue el citoplasmático tipo sintetasa, en el 66,7% de los pacientes, seguido por los patrones citoplasmático fino, nucleolar y homogéneo, con un caso (11,1%) cada uno de ellos.

Sólo uno de los pacientes presentó un SAA con ARS negativos, aunque cumplía criterios clínicos (sí tenía positividad de anti-Ku). Los anticuerpos anti-Ro52, asociados a un peor pronóstico, sobre todo en relación con la EPI, fueron positivos en el 77,8% (RR para EPI de 1,2 con IC 95% de 0'839-1,716, p=1,000). Sólo 1 de los pacientes con EPI lo presentó negativo. El anticuerpo ARS más frecuente fue el anti-PL7 (44,4%), seguido del anti-Jo1 (33,3%). Los anticuerpos anti-OJ y anti-PL-12 sólo fueron positivos en una ocasión, mientras que el anti-EJ en ninguna. Tres pacientes presentaron positividad para 2 anticuerpos simultáneamente (33,3%).

En cuanto a los tratamientos recibidos, el 100% de los pacientes recibió corticosteroides, el 55,6% metotrexate, el 44,4% inmunoglobulinas intravenosas y el 22,2% azatioprina. Un paciente recibió rituximab, otro ciclosporina y otro ciclofosfamida. Los pacientes recibieron una mediana de 2 tratamientos diferentes (intervalo intercuartil [2-3]).

Sólo se detectaron 2 casos de neoplasia: una gammapatía monoclonal de significado incierto (positividad para anti-PL-12 y anti-Jo-1) y un carcinoma urotelial (no se detectaron anticuerpos ARS).

Conclusiones

La determinación de nuevos autoanticuerpos ARS diferentes del anti-Jo-1 permite una mejor caracterización

del SAA, permitiendo el diagnóstico en aquellos pacientes que cumplen criterios clínicos pero presentan dicho anticuerpo negativo.

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL MOLECULAR EN MONOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ASOCIADO A SU ESTATUS ATERTROMBÓTICO. EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN IN VIVO CON UBIQUINO

Carlos Perez-Sanchez¹;
 Maria Ángeles Aguirre¹;
 Laura Pérez-Sanchez¹;
 Maria Luque-Tevar¹;
 Nuria Barbarroja¹;
 Patricia Ruiz-Limon¹;
 Yolanda Jiménez-Gómez¹;
 Ivan Arias de la Rosa¹;
 Maria Carmen Abalos¹;
 Pedro Seguí¹;
 Jose Manuel Villalba²;
 Eduardo Collantes¹;
 Maria Jose Cuadrado³;
 Chary Lopez-Pedrerá¹.

¹IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Campus Agroalimentario de Excelencia (ciA3), Universidad de Córdoba.

³St Thomas Hospital, London, United Kingdom.

Introducción

Los monocitos son células clave en el desarrollo de trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido primario (SAF). Por tanto, su caracterización molecular podría favorecer la identificación de pacientes con alto riesgo aterotrombótico, para facilitar el desarrollo de terapias personalizadas.

Objetivos

1) Caracterización del perfil de expresión génica en monocitos de pacientes SAF asociado a su fisiopatología. 2) Estudio del papel de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) en

la regulación de dicho perfil génico. 3) Análisis de los efectos de la terapia con ubiquinol (forma reducida de coenzima Q10 [Qred]).

Material y métodos

El estudio se ha desarrollado en 30 pacientes con Síndrome Antifosfolípido primario y 30 donantes sanos (DS). Se ha realizado un análisis de transcriptoma completo, utilizando la plataforma Agilent G4112F (*Whole human genome microarray 44k*) a partir de ARN total purificado de monocitos de sangre periférica, aislados mediante selección inmunomagnética (Miltenyi). Se utilizó el software Ingenuity Pathway Analysis (IPA) para realizar la categorización funcional de la firma de genes identificada. Diversos genes, alterados en su expresión y asociados a la patología del SAF, se validaron mediante RT-PCR en monocitos de todos los sujetos incluidos en el estudio. Se realizaron posteriormente estudios de correlación y asociación con variables clínicas y analíticas. El efecto de los aPL sobre la expresión de dichos genes alterados se evaluó mediante estudios *in vitro* en monocitos purificados de DS. Veintidós pacientes SAF recibieron Qred (200mg/día) de forma adicional a la terapia estándar. Tras un mes de tratamiento se analizaron los cambios promovidos en el perfil de expresión génica en monocitos purificados de estos pacientes.

Resultados

Los estudios de microarrays identificaron 518 genes alterados en monocitos de pacientes SAF en relación a donantes sanos. El análisis IPA mostró que las principales rutas canónicas integradas por dichos genes fueron las de adhesión leucocitaria, diapédesis y extravasación, señalización de interleucinas y otros mediadores inflamatorios y regulación de estrés oxidativo. Dicho análisis identificó asimismo que las enfermedades en las que se hallan implicados los genes alterados son principalmente enfermedad inflamatoria y cardiovascular (44%) y morbilidad obstétrica (42%), así como enfermedad neurológica

(11%), renal (1%) y oftálmica (2%). Es más, la expresión validada de diversos genes alterados se halló asociada a parámetros clínicos/analíticos relativos a la fisiopatología de la enfermedad (i.e. recurrencias tromboticas y aterosclerosis temprana). Los estudios *in vitro* demostraron la regulación específica de la expresión de varios genes alterados por acción directa de los aPL. In vivo, la suplementación terapéutica con Qred durante un mes mejoró de forma significativa el perfil aterotrombótico de estos pacientes, promoviendo la reversión de la expresión alterada de numerosos genes relativos a trombosis, aterosclerosis, inflamación, estrés oxidativo y señalización intracelular.

Conclusiones

El estudio del perfil de expresión génica en monocitos de pacientes SAF ha permitido la identificación de nuevos genes, alterados en su expresión y asociados a la patología de la enfermedad, y modulados, al menos en parte, por los aPLs. Dichos genes, revertidos en su expresión por efecto del Qred, podrían constituir nuevos biomarcadores para el desarrollo de terapias específicas y personalizadas.

ANÁLISIS DEL EFECTO IN VITRO DEL RITUXIMAB (MONOCLONAL ANTI-CD20) SOBRE EL PERFIL INFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO DE CÉLULAS ENDOTELIALES Y LEUCOCITOS DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

C. Perez-Sanchez¹;

I. Cecchi²;

MA Aguirre¹;

P. Ruiz-Limon¹;

I. Arias de la Rosa¹;

M.C. Abalos-Aguilera¹;

Y. Jimenez-Gomez¹;
R. Ortega¹;
E. Collantes-Estevez¹;
A. Escudero¹;
N. Barbarroja¹;
S. Sciascia²;
C. Lopez-Pedraza¹.

¹GC-5/Rheumatology, IMBIC/Reina Sofia Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain

²Department of Clinical and Biological Sciences, Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases - Coordinating Center of Piemonte and Valle d'Aosta Network for Rare Diseases, Turin, Italy.

Introducción

La terapia con Rituximab (RTX) para la depleción de células B ha demostrado ser efectiva en la inducción de remisión de la actividad de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Sin embargo, aún se desconoce el efecto del RTX sobre la patología cardiovascular (CV) asociada a dichas patologías autoinmunes.

Objetivos

Evaluar si la depleción de células B mediante terapia con RTX ejerce un efecto significativo sobre la actividad de las células de los sistemas inmune y vascular en el contexto de la patología cardiovascular asociada al LES y la AR.

Material y métodos

Linfocitos purificados de seis pacientes con AR y 7 pacientes LES (con alta actividad de la enfermedad) se trataron *in vitro* con RTX (1 µg/mL) durante 24 h. Se confirmó la depleción de células B mediante citometría de flujo y se evaluaron los cambios ocurridos en el perfil inflamatorio de linfocitos T mediante RT-PCR. En un segundo grupo de experimentos, para evaluar la influencia de la depleción de células B sobre el perfil protrombótico/proinflamatorio de células integrantes del sistema vascular, sobrenadantes de linfocitos de 6 pacientes AR y 7 pacientes LES, cultivados en presencia o ausencia de RTX, se añadieron a monocitos y neutrófilos purifi-

cados de pacientes AR y LES y a células endoteliales. Se examinó la respuesta a RTX en dichos tipos celulares. Finalmente, el suero obtenido de 6 pacientes AR y 6 pacientes LES de forma previa y tras 3 meses de tratamiento con RTX, se añadió a monocitos, neutrófilos y HUVECs aislados de DS y se analizó la respuesta mediante RT-PCR.

Resultados

El RTX promovió, tal y como se esperaba, la depleción de las células B. En paralelo, se observó una reducción significativa del perfil inflamatorio de linfocitos T, demostrada por la caída en la expresión de IL-1, IL-6, IL-17, IFN γ y TNF α , indicando que los efectos anti-inflamatorios del RTX están ligados a la depleción de células B. Los sobrenadantes de linfocitos tratados con RTX también inhibieron el perfil protrombótico de los monocitos de pacientes AR y LES, promoviendo la inhibición de la expresión génica de TF, MCP-1, IL-8, IL-1 y VEGF. Asimismo, las células endoteliales, activadas tras la incubación con sobrenadantes de linfocitos de pacientes AR y LES, mostraron una reducción en la expresión de moléculas de adhesión (i.e. VCAM-1, ICAM-1 y E-Selectina) y protrombóticas (i.e. TF, VEGF y IL-8) tras tratamiento con sobrenadantes de linfocitos de AR o LES cultivados en presencia de RTX. En estudios *ex vivo*, HUVECs, monocitos y neutrófilos tratados con el suero obtenido de pacientes AR y LES tras 3 meses de terapia con RTX, mostró una expresión reducida de genes asociados a sus perfiles protrombóticos y proinflamatorios.

Conclusiones

La depleción de linfocitos-B por acción del RTX en pacientes AR y LES modula el perfil inflamatorio de linfocitos T, así como su interacción con monocitos, neutrófilos y células endoteliales, regulando así el estatus pro-aterotrombótico presente en las células del sistema vascular en ambas patologías autoinmunes.

POLIAUTOINMUNIDAD EN LA ESCLERODERMIA: DATOS DEL REGISTRO RESCLE

D. Sanchez-Cano¹;
M. Trigo-Rodríguez¹;
A. Guillén del Castillo²;
R. Ríos-Fernández¹;
C. TolosaVilella³;
M. Rubio-Rivas⁴;
M. Freire⁵;
J. A. Todolí-Parra⁶;
M. Rodríguez-Carballeira⁷;
A. Marín-Ballvé⁸;
V. Fonollosa-Plá²;
C. P. Simeón-Aznar².

¹Unidad De Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Campus De La Salud, Granada.

²Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Vall D'hebron, Barcelona.

³Servicio de Medicina Interna, Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario De Bellvitge, L'hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.

⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mútua Terrassa, Terrassa.

⁸Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza..

Introducción

La esclerosis sistémica (SSC) es un trastorno con una base autoinmune bien establecida. Existe evidencia de una base común con otras conectivopatías, predisponiendo de esta manera al desarrollo de otras enfermedades autoinmunes en estos pacientes, lo que se conoce como poliautoinmunidad (PAI).

Objetivos

Valorar la presencia de PAI en una cohorte de pacientes con SSC.

Material y métodos

Estudio observacional que incluye 1928 pacientes del Registro Español de Esclerodermia (RESCLE).

Resultados

La prevalencia de la PAI fue del 45% (32% con más de una asociación), con predominio femenino (93%,

p<0,001). La PAI fue significativamente más frecuente en la SSc limitada (48%, p=0.004) y en la pre-SSc (47%, p<0,001). El síndrome de Sjögren fue la asociación más frecuente (55%), seguida de la patología tiroidea autoinmune (31%), las hepatopatías autoinmunes (17%) y las miopatías inflamatorias (12%). Las características clínicas se muestran en la Tabla 1.

No hubo diferencias significativas en relación a los patrones capilarescópicos ni en cuanto a las causas de muerte. Los factores de riesgo para PAI se muestran en la Tabla 2 (análisis multivariante con regresión logística)

Conclusiones

La PAI en la SSc es un fenómeno frecuente, con una prevalencia algo mayor en nuestra cohorte que lo referido en la literatura, si bien la distribución de las patologías asociadas fue similar. La presencia de PAI no pareció alterar de forma destacable las manifestaciones de la SSc en nuestra cohorte.

EFFECTOS IN VIVO E IN VITRO DE FAMES CONVENCIONALES SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD ASOCIADAS CON LA ARTRITIS REUMATOIDE

M. Ruiz-Ponce¹;
I. Arias de la Rosa¹;
A. Escudero-Contreras¹;
S. Rodríguez-Cuenca²;
P. Ruiz-Limón¹;
C. Pérez-Sánchez¹;
M.C. Ábalos-Aguilera¹;
Y. Jiménez-Gómez¹;
Ortega R¹;
E. Collantes¹;
Ch. López-Pedraza¹;
N. Barbarroja¹.

¹IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Spain.

²Metabolic Research Laboratories, Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, Addenbroke's Hospital, University of Cambridge, United Kingdom.

Objetivos

1) Evaluar el impacto de la obesidad en la aparición y progresión de la artritis, 2) Analizar el efecto in vivo de FAMES (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) convencionales sobre la obesidad y resistencia a insulina (IR) sobre un modelo de ratón obeso con artritis y determinar el efecto in vitro de FAMES sintéticos sobre el metabolismo glucídico y lipídico en tejido adiposo (TA) humano.

Material y métodos

se desarrolló un modelo de ratón obeso (OB) y delgado con artritis inducida por colágeno (CIA) que incluía 55 ratones C57Bl/6 (4-5 semanas). Los ratones OB fueron tratados con leflunomida (LFN) (10 mg/kg/día), metotrexato (MTX)(3mg/kg 3 veces por semana) o hidroxicloroquina (HCQ) (60 mg/kg/día) durante 15 días. Tras el tratamiento, se realizó el test de tolerancia a la glucosa (GTT) y muestras de sangre periférica, plasma y TA fueron recogidas. Adipocitos 3T3-L1 fueron tratados con el suero de pacientes artritis reumatoide (AR) (10%) solos o en combinación con FAMES a día 9 de diferenciación. El TA subcutáneo de 8 pacientes obesos fue tratado ex vivo con el suero de pacientes AR (10%) solo o en combinación con FAMES. Se analiza-

Tabla 1.

	TOTAL	SSC AISLADA	PAI	p
Fenómeno de Raynaud	1826	1005 (55%)	821 (45%)	1,000
Úlceras digitales	745	408 (55%)	337 (45%)	0,888
Calcinosis	322	142 (44%)	180 (56%)	<0,001
Artritis	270	128 (47%)	142 (53%)	0,064
Myositis	172	37 (22%)	135 (78%)	<0,001
Afectación digestiva	1222	632 (52%)	590 (48%)	<0,001
EPI	795	399 (50,2%)	396 (49,8%)	<0,001
HAP confirmada por cateterismo derecho	148	66 (45%)	82 (55%)	0,438
Afectación cardiaca	409	196 (48%)	213 (52%)	0,001
Crisis renal	43	27 (63%)	16 (37%)	0,353

Tabla 2.

Variables	Análisis multivariante OR (95% I.C.)	p
Género	2,72 (1,87-3,98)	<0,001
Edad al diagnóstico	1,01 (1,00-1,02)	0,012
Calcinosis	1,63 (1,23-2,16)	<0,001
EPI	1,37 (1,08-1,73)	<0,001
Afectación digestiva	1,32 (1,05-1,66)	0,019
Ac anti-centromero	1,41 (1,12-1,77)	<0,001
Ac anti-Ro	1,61 (1,18-2,18)	<0,001

ron moléculas involucradas con inflamación, señalización de la insulina y acumulación lipídica mediante RT-PCR, western blot y ELISA.

Resultados

los ratones CIA-OB desarrollaron la artritis de manera temprana y de una forma más severa comparado con ratones CIA delgados. Por otro lado, la artritis incrementó los niveles de inflamación sistémica y HOMA-IR en los ratones obesos. La inducción de artritis en ratones OB incrementó la carga inflamatoria, acompañada de una reducción de genes involucrados con la señal de la insulina y acumulación lipídica, agravando el estado de IR en el TA. Las terapias más efectivas inhibiendo la generación de dígitos inflamados fueron la HCQ y el MTX. Además, la HCQ redujo significativamente el peso, acompañado de una disminución de los niveles de insulina y glucosa en plasma conduciendo a un descenso en los niveles de HOMA-IR. El tratamiento con MTX e HCQ en ratones CIA-OB restauró los niveles de genes involucrados en la acumulación lipídica, adipogénesis y señal de la insulina en TA. En adipocitos 3T3-L1, el suero de pacientes AR promovió un incremento de marcadores inflamatorios, redujo la expresión de genes relacionados con la acumulación lipídica, adipogénesis y señalización de la insulina. Aunque el tratamiento in vitro con LFN, MTX y HCQ disminuyó la inflamación, sólo el MTX y la HCQ reguló la sensibilidad a insulina y acumulación lipídica. Estos resultados fueron similares a los obtenidos tras tratamiento ex vivo de explantes de TA subcutáneo humano con el suero de pacientes AR.

Conclusiones

1) la obesidad acelera y agrava el desarrollo de artritis en ratones. Asimismo, la artritis exacerba los niveles de inflamación y las alteraciones metabólicas en un contexto de obesidad. 2) In vivo, la HCQ promueve efectos beneficiosos sobre el metabolismo de ratones CIA obesos, mejorando la sensibilidad a insulina en tejido adiposo y a nivel sistémico, reduciendo el peso. 3) In vitro, la HCQ y el MTX re-

vierten las alteraciones metabólicas inducidas por el suero de pacientes AR en TA. De tal modo que, la HCQ y el MTX pueden ser considerados como una importante estrategia terapéutica en pacientes con AR para aminorar las complicaciones metabólicas asociadas a esta patología.

Financiado por el Ministerio de Salud (ISCIII, PI17/01316, CP15/0158, RIER RD16/0012/0015) y cofinanciado con fondos FEDER y ROCHE Pharma, S.A.

LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADOS (ANTI-CCPS) PROMUEVEN LA DISFUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO, INHIBIENDO EL PROCESO DE DIFERENCIACIÓN ADIPOCITARIA Y LA ACUMULACIÓN LIPÍDICA E INDUCIENDO LA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS. EFECTO IN VITRO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS

M. Ruiz-Ponce;
I. Arias de la Rosa;
P. Ruiz-Limón;
C. Pérez-Sánchez;
I. Cecchi;
M.C. Ábalos;
Y. Jiménez-Gómez;
E. Collantes;
A. Escudero-Contreras;
Ch. López-Pedraza;
N. Barbarroja.
Servicio de Reumatología, IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Córdoba.

Introducción

La disfunción del tejido adiposo (TA) es causante de la aparición de determinadas complicaciones metabólicas. La artritis reumatoide (AR) está estrechamente relacionada con comorbilidades metabólicas tales como obesidad o resistencia a insulina (IR). Recientemente, los anti-CCPs (aCCPs) han sido involucrados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a esta enfermedad.

Asimismo, el papel de los aCCPs sobre la función del tejido adiposo aún se desconoce.

Objetivos

1) Analizar el efecto directo de los aCCPs sobre la función del tejido adiposo: diferenciación de adipocitos, acumulación lipídica y polarización de macrófagos y 2) Evaluar el efecto de Tocilizumab (TCZ) e Infliximab (IFX) sobre las alteraciones metabólicas inducidas por los aCCPs sobre el tejido adiposo.

Material y métodos

IgG-DS (Donante Sano) e IgG-aCCPs fueron aisladas a partir de 20 donantes sanos y 20 pacientes con AR, respectivamente. Fibroblastos 3T3-L1 fueron tratados con IgG-DS o IgG-aCCPs solos o en combinación con IFX o TCZ durante varios estadios de diferenciación a adipocitos (día 0 y día 9). La acumulación lipídica fue analizada mediante tinción "Oil red O" (ORO). Macrófagos M0 a partir de la línea celular THP-1 fueron tratados con IgG-DS o IgG-aCCPs solos durante 12h o en combinación con IFX o TCZ durante otras 12 horas. La polarización de macrófagos fue analizada por citometría de flujo. Tejido humano adiposo subcutáneo y visceral fue obtenido a partir de 8 pacientes obesos mediante cirugía bariátrica. El tejido fue tratado ex vivo con IgG-DS o IgG-aCCPs solos o en combinación con fármacos biológicos. La expresión de moléculas involucradas con adipogénesis, inflamación, señalización de la insulina y acumulación lipídica fue analizada mediante RT-PCR, western blot y ELISA en todos los experimentos..

Resultados

El tratamiento in vitro de macrófagos M0 con IgG-aCCPs promovió un estado M1 de polarización y un defecto en la señalización de la insulina. Fibroblastos 3T3-L1 tratados con IgG-aCCPs a día 0 mostraron un deterioro en la diferenciación de adipocitos demostrado por la reducción de genes involucrados con la adipogénesis y acumulación lipídica. Además, los niveles de lípidos acumulados se encontraron significativamente

reducidos. El tratamiento con IFX y TCZ tras la diferenciación revertía la expresión de estos genes. A nivel de tejido adiposo humano, el tratamiento con IgG-aCCPs incrementó los niveles de marcadores inflamatorios, acompañado con una reducción de genes involucrados con la acumulación lipídica, adipogénesis y señal de la insulina. Después del tratamiento con FAMEs biológicos, las alteraciones metabólicas y niveles de inflamación fueron revertidos en los explantes de tejido adiposo humano.

Conclusiones

1) Los aCCPs inducen disfunción del TA, actuando en ambos, macrófagos y adipocitos, promoviendo la polarización de los macrófagos y un defecto en la adipogénesis y acumulación de lípidos en adipocitos, favoreciendo un estado de IR. 2) TCZ e IFX pueden revertir las alteraciones inducidas en TA por los aCCPs. 3) Terapias dirigidas a inhibir la actuación de los aCCPs podrían ser una excelente estrategia terapéutica para restaurar la función del tejido adiposo y reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la AR.

Financiado por el Ministerio de Salud (ISCIII, PI17/01316) y CP15/00158 y RIER (RD16/0012/0015) cofinanciado con fondos FEDER.

BELIMUMAB EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL JEREZ DE LA FRONTERA EN UNA SERIE DE 5 CASOS

Oscar Zoleto Camacho;
 Juan Sevilla Blanco;
 Virginia Naranjo Velasco;
 Marta Santos Peña;
 Juan Mora Delgado;
 José Salaberri Maestrojuan;
 Josefa Jiménez Arjona;
 Juan C. Anglada;
 Patricia Rubio Marín;
 Carmen Bocanegra Muñoz.
 Unidad de Gestión Clínica de Reumatología Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba.

Introducción y objetivo

Belimumab es un anticuerpo monoclonal frente a la proteína activadora de linfocitos B humanos (BLys, también conocida como BAFF y TNFSF13B). Está indicado en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con actividad cutánea y/o articular a pesar del tratamiento estándar. El objetivo de este estudio es analizar los datos demográficos, clínicos así como la eficacia y seguridad en un grupo de pacientes tratados con belimumab.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el cual se analizaron las características demográficas, clínicas y datos analíticos de pacientes diagnosticados de LES según criterios de ACR con anticuerpos antidsDNA positivos y actividad cutánea y/o articular refractaria a tratamiento estándar.

Resultados

Entre mayo de 2015 y enero de 2018 se trataron 5 pacientes, 80% de sexo femenino con una edad media de 41.4 años (27-48).

El 100% de los pacientes presentaba afectación cutánea y articular activa. 4 de ellos tenían fenómeno de Raynaud, el 50% con isquemia digital. Una paciente desarrolló glomerulonefritis lúpica mesangial y otra pleuropericarditis, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar. El valor medio previo en la escala SLEDAI era de 14.2 pts (6-18). En cuanto al tratamiento, el 100% recibía prednisona (PDN) a una dosis media de 20mg (5-45mg) y el 80% hidroxiquina. Todos habían recibido metotrexate y/o leflunomida que interrumpieron prin-

cipalmente por ineficacia. 2 pacientes fueron tratados con azatioprina y una con abatacept.

Se administró Belimumab según protocolo (10mg/kg los días 0,14,28 y posteriormente mensual). La duración media de tratamiento al momento del análisis fue de 51,6 semanas (3-144). El tratamiento fue bien tolerado por 80% de los pacientes que no presentaron ninguna reacción adversa salvo una paciente que presentaba sialorrea con cada administración.

La variación del índice de actividad SLEDAI, reducción de dosis de corticoides y la duración de tratamiento se muestran en la Tabla 1.

Conclusiones

Belimumab es una opción terapéutica efectiva y segura en pacientes con LES activo como coadyuvante en el estándar de atención, especialmente en pacientes con afectación cutánea y articular refractaria a tratamientos habituales.

INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICIÓN EN MUJER DE 39 AÑOS

A. Merlo Serrano¹;
 R. Vázquez Oliva²;
 B. Mereño Ruiz³.

¹ Servicio de Medicina Interna, Clínica Cristo Rey Jaén.

² Servicio de Neumología,

³ Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Huelva.

Objetivos

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), es la deficiencia prima-

Tabla 1.

Paciente nº	SLEDAI (pts)		Prednisona(mg)		Duración TTo (semanas)
	PreTTo	PostTTo	PreTTo	PostTTo	
1	16	12	45	-	3
2	15	8	10	5	11
3	18	8	25	10	48
4	6	4	5	5	144
5	16	10	10	10	52

ria de anticuerpos más frecuente. Las infecciones respiratorias son un motivo frecuente de ingreso hospitalario, en los adultos que presentan infecciones respiratorias de repetición debemos tener en cuenta el diagnóstico de la IDCV

Material y métodos

Mujer de 39 años con antecedentes personales de sinusitis de repetición, gastritis crónica atrófica con *Helicobacter Pylori* positivo erradicado, incompetencia cardial, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y varios ingresos hospitalarios por neumonía.

Acude por episodios repetidos de tos, expectoración, febrícula, dolor costal derecho y discreta hemoptisis. Había realizado varios tratamientos antibióticos con mejoría, pero con reaparición de los síntomas al abandonarlos. En la exploración física destaca la disminución del murmullo vesicular en base derecha. En los exámenes complementarios: anemia de 11 g/dl con VCM Y HCM disminuidos (78.2 fl y 25.2 pg respectivamente). Sideremia y transferrina disminuída (47 µg/dl y 216 mg/dl respectivamente). PCR 12.52 mg/l. Cultivo de esputo, baciloscopia y Lowenstein negativo. Rx de tórax: derrame pleural bilateral, derrame pericárdico y condensación en LM. Toracocentesis: líquido pleural translúcido compatible con exudado mononuclear (70%), con glucosa, pH y adenosinaminasa (ADA) normales.

Para descartar proceso obstructivo subyacente que justificara las neumonías de repetición se solicitó TAC torácico y broncoscopia. En TAC torácico se aprecia condensación en llingula y lóbulo medio con atelectasia y posibles bronquiectasias a este nivel, moderado derrame pericárdico y pleural bilateral. La broncoscopia fue normal, con cultivos aerobio, anaerobio y baciloscopias de broncoaspirado negativos. Para valorar la función cardíaca se realizó ecocardiograma que fue normal, sin derrame pericárdico. ANA, ANCA, FR, complemento normales. Ac antifosfolípido y Ac anticardiolipina negativos. Serología VIH, sífilis, rubeola y parotiditis. CMV, VEB, VHA, VHB

y VHC, negativas e indeterminada para sarampión. Mantoux negativo.

Resultados

Se realizó el diagnóstico de IDCV en base a la clínica y los hallazgos de laboratorio: IgA, IgG, IgM bajas (6.7, 72, 8.7 respectivamente). Ig G2, IgG3, IgG4, IgG 1 disminuídas (20, 2, <1 y 40 mg/dl respectivamente). Subpoblaciones linfocitarias: CD4 totales, CD8 totales, cociente CD 4/CD8, células CD3 totales normal, células CD4 54.4%, células CD8 37%.

Conclusiones

En pacientes con PTI e infecciones de repetición sería recomendable descartar un déficit de inmunidad asociado. Es frecuente la asociación de enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, así como el aumento de la incidencia de neoplasias en pacientes con IDCV.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON SARCOIDOSIS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Escobar Sevilla, Joaquín;
Cantero Nieto, Lucía;
García de los Ríos, Carlos.
UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Objetivos

Describir casos registrados de Sarcoidosis en nuestro Hospital para establecer las características clínicas y analíticas tanto en el diagnóstico como a lo largo de su evolución.

Material y métodos

Estudio descriptivo, unicéntrico, retrospectivo. Recogimos 101 pacientes con diagnóstico inequívoco de Sarcoidosis entre los años 2001 y 2017, excluyéndose todos aquellos con diagnóstico de sospecha o con datos insuficientes en la historia Clínica, se recogieron variables clínicas y analíticas.

- Se analizaron 101 pacientes.
- Media de 51 años al diagnóstico, 64,4% eran mujeres.
- Al diagnóstico, el síntoma más frecuente fue la clínica respiratoria hasta en un 50,5%, seguida de manifestaciones articulares (36,6%), eritema nodoso (30,7%) y síndrome constitucional (18,8%).
- La presencia de adenopatías fue muy frecuente (89%), siendo:
 - 54% exclusivamente hiliares y mediastínicas.
 - 30.7% generalizadas.
- La Capacidad Vital Forzada fue normal (media de 108,6%).
- La afectación cardíaca ha sido un sólo en el 9,9% de los pacientes:
 - 4 casos de cardiopatía granulomatosa.
 - 3 insuficiencia cardíaca.
 - 2 alteraciones del ritmo.



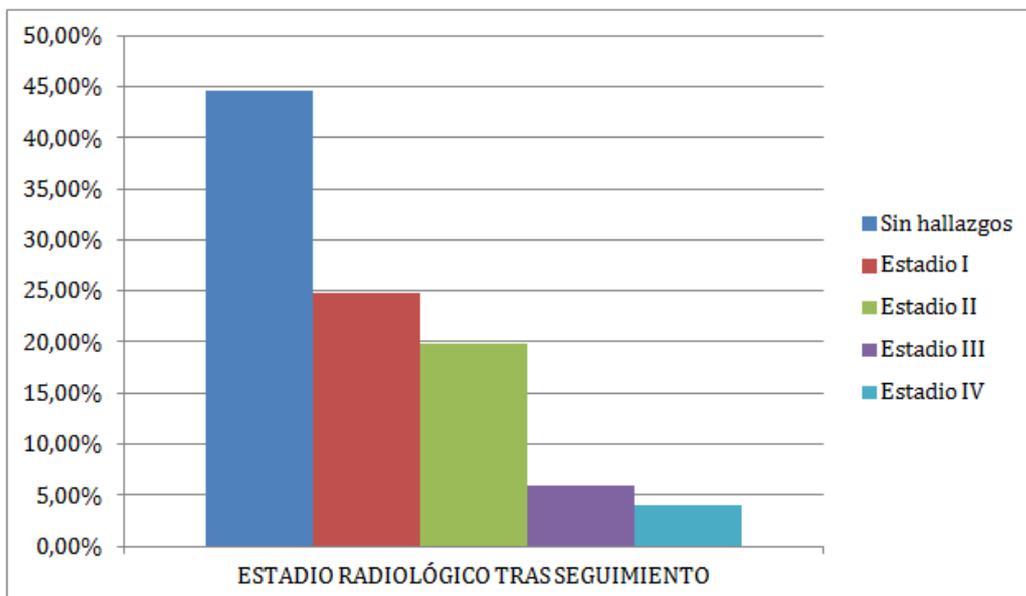
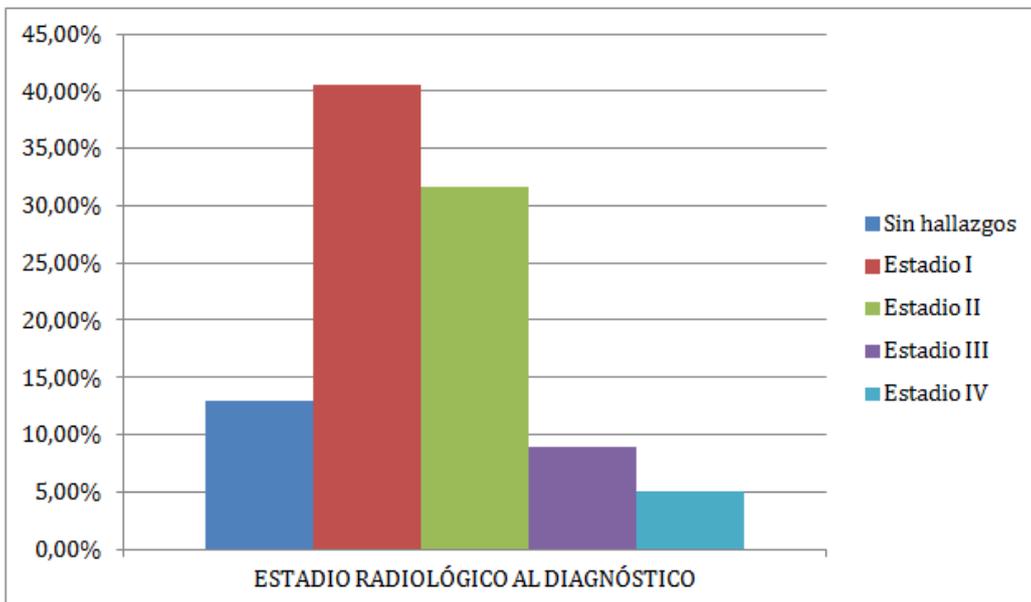
- 87,1% tenían afectación radiológica:
 - Estadio I: 40,6% y Estadio II : 31,7%
 - Estadio III: 8,9% y Estadio IV: 5%.
- Tras el tratamiento médico hasta 44,6% de los pacientes estudiados no presentan signos radiológicos de Sarcoidosis.
 - Sólo un 24,8% y un 19,8% persisten en el Estadio I y II respectivamente
 - 5,9% en Estadio III y un 4% Estadio IV.

- Analíticamente sólo han destacado cifras de ECA media al diagnóstico de 70,15 U/L. Tras tratamiento la media fue 47,03 U/L.

Conclusiones

- Hemos observado prevalencias similares en cuanto a presencia de adenopatías y clínica respiratoria con respecto a estudios previos. La afectación cardíaca es rara en nuestra serie.

- El estadio radiológico en nuestra serie fue similar a otras series observando mejoría tras el tratamiento médico.
- No hemos encontrado alteraciones significativas a nivel analítico. A excepción de la ECA, y un niveles descendidos de Vitamina D con respecto a población general.
- El estudio transversal presenta limitaciones para establecer relaciones de causalidad.



Próximos eventos:

X Curso de Actualización en Patología Autoinflamatoria

Antequera (Málaga), del 30 de noviembre al 1 de diciembre de 2018

<http://gestiondeviajes.net/congreso/aadea18>



Congreso SAHTA

Sevilla, 9 y 10 de noviembre de 2018

Actualización en Arteritis de Células Gigantes

Facultad de Medicina de Granada, 2019 (fecha por determinar)



IX Seminario de Autoinmunidad

Jaén, 4 y 5 de octubre de 2019

X Congreso de la AADEA

Marbella (Málaga), febrero de 2020



IV Máster en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas



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



Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes