

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Áreas de incertidumbre en el Síndrome Antifosfolípido Primario.**

**Mecanismos de Fibrosis en las Enfermedades Autoinmunes.**

## Presentación

Vigesimotercer número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

## Literatura Comentada

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

- 3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN:**
- 4 Áreas de incertidumbre en el Síndrome Antifosfolípido primario**  
Amaia Ugarte
- 10 Mecanismos de Fibrosis en las Enfermedades Autoinmunes**  
Alicia Usategui  
José L. Pablos
- LITERATURA COMENTADA:**
- 19 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido
- 21 Síndrome Antifosfolípido**  
José Luis Rodríguez García
- 23 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín
- 25 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández
- 27 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico
- 29 Oftalmología**  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea  
Miguel Cordero Coma
- 30 Sarcoidosis**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román
- 32 Miopatías Inflamatorias**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román
- 34 Digestivo**  
María del Pilar Martínez Tirado  
Adelina García Robles
- 35 Síndrome de Sjögren**  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez
- 37 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera
- 40 Enfermedades Autoinflamatorias**  
Juan González Moreno  
Inés Losada López
- 42 Hipertensión Pulmonar**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román
- 44 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz
- 45 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano
- 47 Genética**  
Javier Martín Ibañez  
David Gómez Serna

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 10, Volumen 2  
Julio de 2017

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



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

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

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

# CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

## VIGESIMOTERCER NÚMERO

Estimados amigos y lectores de Cuadernos,

Ponemos en vuestras manos un nuevo ejemplar de la revista, en la que, aparte de las revisiones excelentes de los colaboradores habituales, a los que como siempre hay que felicitar y dar las gracias por su participación número tras número, contamos con los clásicos artículos de fondo. En el primero de ellos, de la Dra. Amaia Ugarte, del Hospital de Cruces, nos plantea posibles soluciones a una serie de situaciones que, aunque habituales en pacientes con síndrome antifosfolípido, siempre nos plantean dudas; y lo hace combinando los conocimientos procedentes de la investigación y de la práctica clínica. En el segundo, los Dres. Alicia Usatigui y José Luis Pablos, del Hospital 12 de Octubre, nos hacen una excelente puesta al día de los mecanismos implicados en el desarrollo de fibrosis, especialmente en las enfermedades autoinmunes, en cuyo conocimiento deben basarse los futuros tratamientos de enfermedades, como la esclerodermia, en cuya patogenia, es fundamental este fenómeno.

Como siempre, esperamos que el contenido sea de vuestro agrado. Aprovechar también para hacer difusión del Seminario de Autoinmunidad e Hipertensión Pulmonar que este año se celebrará en Cádiz (20 y 21 de octubre) organizado por la Dra. M<sup>a</sup> José Arjona que seguro colma nuestras expectativas.

Un fuerte abrazo y que tengáis unas felices vacaciones.



Norberto Ortego Centeno  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Amaia Ugarte

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital de Cruces, País Vasco.

# ÁREAS DE INCERTIDUMBRE EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza clínicamente por la aparición de trombosis arteriales o venosas, así como por asociarse a eventos obstétricos adversos, y desde el punto de vista analítico, por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF), de los cuales los más frecuentemente testados en la práctica clínica son los anticuerpos anticardiolipina, antiB2glicoproteína-1, y el anticoagulante lúpico. No obstante, existe un amplio cortejo de manifestaciones clínicas de notable frecuencia e importancia, así como de nuevos anticuerpos, que no aparecen contemplados en los criterios de clasificación de Sydney, criterios cuya utilidad práctica es la selección de pacientes de cara a la realización de estudios, y no su empleo con finalidad diagnóstica <sup>1</sup>. (Tablas 1 y 2)

Muchos aspectos dentro del SAF constituyen una fuente de controversia, especialmente aquellos en relación al manejo terapéutico. El objetivo de este artículo será la presentación de una serie de casos clínicos que ejemplifiquen algunas de estas áreas de incertidumbre e intentar aportar una visión personal sobre las mismas.

## ESCENARIO 1: PROFILAXIS PRIMARIA

Imaginemos 2 pacientes distintos, cuyas características fundamentales se describen a continuación:

Paciente 1	Paciente 2
Varón 35 años Fumador BMI 23 Normotenso Perfil lipídico normal Práctica deporte de forma habitual  <b>Ac ACL M entre 30-40 UI</b>	Mujer, 42 años No fumadora BMI 26 Normotensa Perfil lipídico normal Sedentaria Anticoncepción con estrógenos + PG  <b>Ac ACL M entre 30-40 UI</b>

Desde el punto de vista práctico, es preciso analizar los factores de riesgo de trombosis que presenta cada uno de los pacientes de cara a establecer la necesidad de tratamiento profiláctico:

– **Perfil de AAF:** el riesgo trombótico asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido depende de forma clara del perfil específico (Tabla 3). Pengo et al describieron la triple positividad como el más importante perfil de riesgo de trombosis <sup>2</sup>. En general, la multipositividad constituye un perfil de riesgo, como también lo constituye la presencia de AL aisladamente, y en menor grado, la unipositividad de ACL a títulos medios-altos <sup>3</sup>. Desde el punto de vista práctico, si la tasa anual de trombosis arterial/venosa en población general entre 35-55 años es del 0.4%, según los datos publicados por Pengo et al, la tasa en portadores de triple positividad sería del 5.3%, lo cual supone un importante incremento del riesgo <sup>2</sup>.

En el caso de nuestros pacientes, el paciente 1 presenta un perfil serológico de riesgo más bien bajo, frente a la paciente 2, cuyo perfil de riesgo trombótico es claramente alto (doble positividad, incluyendo ACL a títulos altos y AL positivo).

– **Factores de riesgo cardiovascular (FRCV):** la hipertensión arterial es el FRCV más frecuentemente identificado como factor de riesgo de trombosis en pacientes con SAF en los diferentes estudios. No obstante, el tabaquismo, la dislipemia, y la obesidad también han sido señalados en algunos estudios <sup>4-10</sup>. Si bien el efecto de los FRCV sobre el riesgo de trombosis arterial (coronaria o cerebral) es ampliamente reconocido, el efecto de los mismos sobre el riesgo de trombosis venosa en el SAF no ha sido suficientemente estudiado. No obstante, disponemos de datos importantes provenientes de la población general: el estudio poblacional MEGA encontró un incremento de riesgo en fumadores (OR 1,43, 95%IC 1,28-1,60) respecto a no fumadores, que se incrementaba en grandes fumadores (OR 8,79, 95%IC 5,73-13,49) <sup>11</sup>. En otro artículo publicado por el mismo grupo, la obesidad (IMC>30) resultó en un incremento de riesgo trombótico (OR 2,44, 95% IC 2,15-2,78) respecto a la población de referencia (IMC<25), pero también el sobrepeso (IMC 25-30) supuso un incremento del riesgo <sup>12</sup>.

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

<b>Criterios clínicos</b>	1.Trombosis vascular:	Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe estar documentada de forma objetiva. Para la confirmación histológica, la trombosis debe estar presente sin inflamación de la pared del vaso.
	2.Manifestaciones obstétricas	a) Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación.
		b) Uno o más nacimientos prematuros de un feto normal antes de la semana 34 de gestación debido a: 1)Preeclampsia grave o eclampsia 2) Insuficiencia placentaria
<b>Criterios de laboratorio</b>	Los criterios de laboratorio deben estar presentes en 2 o más ocasiones, por lo menos separados 12 semanas	c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, una vez excluidos problemas anatómicos u hormonales maternos y alteraciones cromosómicas maternas o paternas.
		a) Presencia de Anticoagulante lúpico en plasma, determinado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
		b) aCL de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos (>40 GPL o >P99), medido mediante técnica de ELISA estandarizada.
		c) aβ2GP1 de isotipo IgG y/o IgM IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos (>P99), medido mediante técnica de ELISA estandarizada de acuerdo con los procedimientos recomendados.

**Tabla 2. Ejemplos de manifestaciones del SAF no incluidas dentro de los criterios clasificatorios de Sydney.**

Trombocitopenia	Enfermedad valvular cardíaca
Manifestaciones cutáneas	Hemorragia alveolar difusa
Deterioro cognitivo	Microangiopatía trombótica renal

**Tabla 3. Perfiles de Anticuerpos antifosfolípido considerados de alto riesgo.**

Triple positividad
Anticoagulante lúpico positivo
Anticuerpos anticardiolipina persistentes a títulos medios-altos.

En el caso de nuestros pacientes, el paciente 1 es un fumador activo, por lo que la primera actuación preventiva debe pasar por aconsejar el cese del mismo. Por otro lado, la paciente 2 presenta sobrepeso y sedentarismo como FRCV. En este caso, realizar una dieta saludable y la práctica rutinaria de ejercicio físico son 2 actuaciones inexcusables para disminuir el riesgo de trombosis arterial así como venosa.

— **Anticoncepción hormonal combinada:** en el caso de la paciente 2, el tratamiento con la píldora combinada supone un claro incremento en el riesgo de trombosis venosa [en población general, el riesgo duplica el de las pacientes no tomadoras de contracepción con es-

trógenos<sup>13</sup>], pero también de trombosis arterial, como se objetivó en el estudio RATIO, en el que la presencia de anticoagulante lúpico fue un importante factor de riesgo para la aparición de eventos arteriales en mujeres jóvenes consumidoras de anticoncepción combinada, efecto incrementado claramente en pacientes fumadoras<sup>14</sup>. Adicionalmente, otros factores como la obesidad y la edad también incrementan el riesgo de trombosis asociado a la anticoncepción<sup>15</sup>. Por tanto, en el caso de nuestra paciente, la edad, la obesidad, el sedentarismo son factores que modulan al alza el riesgo asociado a la toma de anticoncepción estrogénica. Si a esto sumamos el efecto del perfil de anticuerpos antifosfolípido (doble positivo, incluyendo AL positivo), no cabe duda de que en el caso de esta

paciente es preciso retirar la anticoncepción con la píldora combinada y sustituirla por progestágenos.

Finalmente, es importante destacar que el riesgo trombótico de los portadores no está claramente establecido, pero los distintos estudios aportan tasas desde no superiores a la población general<sup>8</sup>, hasta tasas entre 0,95-1,8/100<sup>4,7</sup>, comparado con el 0,4/100 poblacional, habiéndose señalado tasas claramente incrementadas en caso de triple positividad (5,3/100)<sup>2</sup>. Otro aspecto importante es la controversia sobre la utilidad de el AAS a dosis bajas como profilaxis, debido a estudios como el APLASA que no mostraron beneficios en cuanto a la prevención<sup>16</sup>. Destacar al respecto el reciente metanálisis de Arnaud et al, en el que se objetivó un efecto protector del AAS frente a las trombosis después de realizar el ajuste por los factores de riesgo cardiovascular<sup>17</sup>.

Un ejemplo del esfuerzo por crear herramientas para el cálculo de riesgo trombótico individual es el índice GAPPS<sup>18</sup>. En este score se contemplan factores de riesgo como la hiperlipemia, hipertensión arterial, anticuerpos anticardiolipina G/M, antiB2GPI G/M, antifosfatidilserina/protrombina G/M y anticoagulante lúpico. Su aplicabilidad en la práctica clínica puede limitarse en gran medida debido a que los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina no se encuentran disponibles en la mayoría de centros hospitalarios.

Teniendo en cuenta todos los factores expuestos, la necesidad de tratamiento con AAS de forma profiláctica parece clara en la paciente 2 en base a su perfil de riesgo elevado, junto a la suspensión de la anticoncepción combinada, la pérdida de peso y la realización de ejercicio físico. En el caso del paciente 1, el primer paso sería la suspensión del hábito tabáquico, y si esto se hiciera efectivo, sería más que discutible la indicación de tratamiento profiláctico con AAS, debido a que presentaría un perfil de riesgo no elevado.

Como conclusión la administración o no de profilaxis con AAS debe ser un proceso individualizado, teniendo en cuenta los aspectos expuestos previamente.

## ESCENARIO 2: TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE

Paciente de 35 años, fumador, que en el año 2005 presenta una TVP femoral espontánea, detectándose la presencia de positividad confirmada para AL. En ese momento, el paciente presentaba un BMI de 26, LDL de 135, realizaba escaso ejercicio y a la exploración se detectó la presencia de livedo reticularis. El plan terapéutico consistió en anticoagulación indefinida con sintrom (INR objetivo 2-3), aconsejar el cese del hábito tabáquico, dieta y ejercicio físico, así como el uso de medias de compresión. A finales de ese mismo año, ha seguido todas nuestras indicaciones: ya no fuma, su BMI es ahora de 24, LDL 118 sin tratamiento, la tensión arterial es

normal, y realiza ejercicio 4 días por semana. Sus INR se encuentran en rango. Con el paso del tiempo, en 2008, sigue sin fumar, ya no hace ejercicio por falta de tiempo, su BMI es de 27, LDL colesterol 142 y la TA se encuentra sobre 135-145/85. Sus INR siguen encontrándose en el rango objetivo. Un año después, presenta una retrombosis venosa espontánea...

Supongamos 2 situaciones posibles respecto al INR del paciente previo a la trombosis, que puedan definir nuestro plan terapéutico:

- 1) INR por debajo del rango: en este caso optaríamos por mantener el rango entre 2-3 e insistiríamos en cumplir los objetivos de control de los FRCV. En los casos de fluctuaciones importantes del INR, de manera que el paciente esté por debajo de rango con frecuencia, podemos vernos obligados a optar por añadir HBPM cada vez que estemos por debajo del rango objetivo, o incluso en situaciones límite optar por tratamiento continuado con HBPM suspendiendo el sintrom. Otras medidas podrían ser la adición de hidroxycloroquina al sintrom, en base a su efecto antitrombótico, o incluso de una estatina.
- 2) INR en rango: en este caso optaríamos por modificar el rango (3-3,5), pudiendo considerar asimismo la adición de hidroxycloroquina o estatina como en el caso anterior.

La realidad es que existe muy poca evidencia sobre qué hacer en caso de retrombosis en el SAF. En el caso de nuestro paciente, veíamos como el control de los factores de riesgo cardiovascular había empeorado claramente en la época previa a la recurrencia. A pesar de que no sabemos exactamente el impacto de un control óptimo en la prevención secundaria, parece razonable pensar que sea un factor importante. Por otro lado, podríamos considerar el tratamiento coadyuvante con fármacos que hayan mostrado una cierta evidencia en cuanto a prevención trombótica. En datos provenientes de pacientes con LES, el uso de HCQ se mostró como un factor protector frente a trombosis<sup>19,20</sup>. Sobre su efecto protector en pacientes con SAF tenemos pocos datos: Erkan et al encontraron que la probabilidad de eventos en pacientes con SAF y portadores de AAF disminuía con el uso de HCQ<sup>21</sup>. En un estudio prospectivo posterior por otro grupo de autores, 40 pacientes con SAF primario se dividieron en 2 grupos: 1) tratamiento anticoagulante con objetivo INR 2-3; 2) tratamiento anticoagulante con objetivo INR 2-3 + HCQ 400 mg. Los autores encontraron un 30% de recurrencias en el primer grupo frente a 0 en el segundo. Todas las recurrencias se produjeron con INR en rango<sup>22</sup>. Por tanto, podemos concluir que existen indicios sobre la posible utilidad de HCQ en la prevención tanto primaria como secundaria.

En el caso de las estatinas, existen estudios observacionales en población general que muestran una disminución del riesgo de recurrencia de TVP<sup>23-25</sup>, pero no existen datos acerca de la población específica de SAF. No obstante, un estudio de 2014 mostró una disminución significativa de los marcadores protrombóticos y proinflamatorios en paciente con SAF primario y

secundario, así como en portadores de AAF con el uso de fluvastatina, disminución reversible tras la suspensión del tratamiento<sup>26</sup>. Teniendo en cuenta todos estos interesantes datos acerca de las estatinas, podríamos considerar su administración en casos seleccionados de alto riesgo de recurrencia.

Como conclusión, para evitar las recurrencias trombóticas es importante prestar especial atención al manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular, así como optimizar el manejo de la anticoagulación y considerar la adición de fármacos como el dolquine y estatinas de forma individualizada.

### ESCENARIO 3: TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A AAF

En este caso nuestra paciente es una mujer de 47 años, sin factores de riesgo cardiovascular asociados, que es remitida a consultas tras el hallazgo en analítica de empresa de 30.000 plaquetas. La paciente se encuentra asintomática. No tiene síntomas sugestivos de LES, ni antecedentes de trombosis personal o familiar, ni antecedentes de eventos obstétricos adversos. A la exploración, presenta livedo reticularis en extremidades inferiores. Analíticamente: ANA negativos. AL positivo, Ac ACL G 50, Ac antiB2GPI G 30 (por tanto; doble positividad para AAF: AL y ACL).

Con estos datos, podríamos plantearnos cuál sería el riesgo trombótico de esta paciente y si éste puede modular la necesidad de inicio de tratamiento inmunosupresor de la trombocitopenia. En primer lugar, la trombocitopenia en pacientes con SAF es un fenómeno frecuente, de manera que las series publicadas hablan de frecuencias entre el 16-45%<sup>27</sup>. En segundo lugar, nos encontramos ante la paradoja de que nuestra paciente presentaría un teórico riesgo de sangrado asociado a la trombocitopenia, pero por otro lado presenta un incremento de riesgo trombótico debido al perfil de alto riesgo de AAF. Algunos autores consideran que estos pacientes con trombocitopenia asociada a AAF representan un subgrupo específico que precede la aparición de un SAF trombótico<sup>28</sup>. A pesar de que disponemos de pocos datos acerca del riesgo trombótico real de estos pacientes, un estudio publicado en 2010<sup>29</sup> encontró que en el seguimiento de pacientes con trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmune asociada a AAF (n=55), la mitad de los pacientes cumplía criterios clínicos de SAF después de un seguimiento medio de 13 años. Por otro lado, atendiendo a los datos de series de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) encontramos que la mayor parte de los estudios objetiva una elevada tasa de trombosis en aquellos pacientes que presentaban AAF positivos en el estudio inicial<sup>27</sup>.

Por tanto, parece que los pacientes con trombocitopenia ligada a AAF presentan un riesgo trombótico que

probablemente sea superior a los pacientes con PTI. Sorprendentemente, no existen recomendaciones específicas acerca de a partir de que cifra de plaquetas tratar en este subgrupo. Además, es habitual que en estos pacientes no se administre la profilaxis antitrombótica que utilizaríamos en portadores de AAF sin trombocitopenia, a menudo por presentar cifras de plaquetas muy disminuidas, y porque la valoración del riesgo trombótico suele pasar a un segundo plano en este contexto clínico. Quizás el umbral habitual de tratamiento que se recomienda en la PTI de 30.000 plaquetas sea demasiado bajo en el caso de presencia de AAF asociados, ya que en el caso de producirse una complicación trombótica, y por tanto la necesidad de anticoagular, nos encontramos ante una difícil situación, especialmente si el paciente con trombocitopenia no responde al tratamiento de primera y segunda línea. Como última consideración, no hay que olvidar que algunos tratamientos utilizados en la PTI, como las inmunoglobulinas y los análogos de la trombopoyetina, se asocian por sí mismos a un incremento del riesgo trombótico.

Como conclusión, la presencia de una trombocitopenia moderada-severa en pacientes portadores de AAF, se asocia no sólo a riesgo teórico de sangrado, sino que supone un probable incremento de riesgo de trombosis, y esto es un factor que indudablemente tendremos que tener en cuenta en el manejo de nuestros pacientes, de cara a elegir el umbral para tratar la trombocitopenia con fármacos inmunosupresores, y cuándo administrar profilaxis con AAS.

### ESCENARIO 4: PORTADORAS DE AAF Y ESTIMULACIÓN OVÁRICA: RIESGO TROMBÓTICO

Paciente de 35 años, que acude a un centro privado por esterilidad primaria. Dentro del estudio realizado en dicho centro, se detecta la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG 80 UI. La paciente va a ser sometida a técnicas de fecundación in vitro tras varias inseminaciones fallidas. Es remitida a nuestra consulta para valorar el significado de los aCL, y no refiere sintomatología alguna sugestiva de SAF. Analíticamente, se confirma la presencia de aCL G a títulos altos, siendo negativos el resto de AAF y los ANA. En este contexto, podemos afirmar que la paciente es portadora de AAF, sin presentar criterios de SAF. La pregunta en este caso es: ¿se considera segura la inducción de la ovulación en este tipo de pacientes, o estaría desaconsejada por el riesgo trombótico como es el caso de los anticonceptivos orales en pacientes con SAF o AAF?

Para lograr la inducción ovárica, en primer lugar se busca el bloqueo de la ovulación espontánea mediante el uso bien de agonistas de la GN-RH o de antagonistas. En segundo lugar, el empleo de hMG o FSH buscar es-

timular directamente al folículo. Por último, cuando los folículos alcanzan la madurez, la hCG se administra para iniciar la cascada ovulatoria<sup>30</sup>. Otra manera menos frecuente de inducir la ovulación en la FIV es el empleo de citrato de clomifeno, siendo posible añadir a este régimen el empleo de una dosis única de hCG para inducir la ovulación. La principal complicación de estos procedimientos de reproducción asistida es el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica<sup>31</sup>, que viene fundamentalmente mediado por la administración exógena de hCG para la inducción de la ovulación. La frecuencia global de esta complicación se estima entre un 0,2-1% según la OMS. Lo más importante es que, en su variante más grave, asocia fenómenos trombóticos debido no solo a hemoconcentración sino a un estado procoagulante inducido por los niveles elevados de estrógenos<sup>32</sup>. En el caso de optar por tratamiento con clomifeno para inducir la ovulación, las posibilidades de desarrollar un SHO son muy bajas, comparado con los esquemas de tratamiento que emplean gonadotropinas.

Otra posible complicación de las técnicas de fecundación in vitro en la población general es el desarrollo de tromboembolismo independientemente de la presencia de SHO. Este riesgo se mantiene durante todo el embarazo, pero es más elevado durante el primer trimestre<sup>32</sup>. No obstante, a pesar del incremento de riesgo con respecto a la población general, el riesgo global continúa siendo bajo (0.2% según el trabajo mencionado). Sin embargo, ¿qué ocurre en el caso de pacientes portadoras de AAF?: La realidad es que la evidencia es sorprendentemente muy escasa, básicamente limitada a comunicaciones de casos aislados de trombosis<sup>33,34</sup>. Guballa et al, en un estudio retrospectivo publicado en el año 2000, no detectaron ningún caso de trombosis en 10 pacientes con SAF y 2 pacientes con AAF sometidas a FIV, resultados similares a los obtenidos por Ballasch et al<sup>35,36</sup>. En la práctica habitual, en pacientes portadoras de AAF, se recomienda que la profilaxis con heparina no se inicie hasta después de la transferencia embrionaria, debido al riesgo de sangrado durante la extracción de los ovocitos<sup>30</sup>. Por otro lado, respecto a la necesidad de realizar profilaxis antitrombótica durante el embarazo o no en pacientes portadoras de AAF sometidas a FIV es muy probable que con las escalas de riesgo comúnmente usadas<sup>37</sup>, todas estas pacientes tenga fácilmente indicación de tto, debido a la consideración de los AAF como factor de riesgo, sumado al riesgo adicional de la FIV, y dado que no es extraño que las pacientes sometidas a FIV sean mayores de 35 años, esto supondría otro factor de riesgo añadido.

Como conclusión, a pesar de existir escasa evidencia sobre el riesgo específico de trombosis en pacientes portadoras de AAF sometidas a FIV, lo cierto es que estudios poblacionales hablan de un riesgo trombótico global incrementado en relación a esta técnica, aunque de todos modos escaso. Desde el punto de vista práctico, no existe contraindicación para el uso de técnicas de reproducción asistida ni en pacientes portadores, ni en pacientes con SAF., favoreciéndose protocolos de tratamiento que minimicen al máximo el riesgo de hiperesti-

mulación y por tanto, de trombosis, junto con el uso de trombotoprofilaxis. La continuación de la trombotoprofilaxis durante todo el embarazo en pacientes portadoras de AAF sometidas a FIV vendrá definida por el sumatorio de factores de riesgo al inicio del seguimiento gestacional.

## CONCLUSIÓN

En definitiva, existen numerosas áreas de incertidumbre dentro del espectro del SAF y portadores de AAF. Sea cual sea el escenario (SAF obstétrico, trombopenia asociada a AAF, SAF con trombosis recurrente, portadores de AAF...) no conviene perder de vista la importancia de una trombotoprofilaxis adecuadamente supervisada, tanto primaria como secundaria, y la importancia añadida del control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular en la disminución del riesgo trombótico global, así como recordar el papel añadido que presumiblemente puedan tener la hidroxicloerquina y las estatinas en dicha disminución del riesgo

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
2. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*, 27 October 2011 Volume 118, Number 17
3. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arraza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis. *Lupus* 2011 20: 206
4. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco PC et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-536.
5. Danowski A; de Azevedo MN; de Souza Papi JA; Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1195-9.
6. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T, Sanak M, Dziezina S, Ćmiel A et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2014 Feb;133(2):173-6.
7. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:397-399
8. Giron-Gonzalez, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A e Antiphospholipid syndrome and as-

- ymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: a prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatology* 2004;31: 1560-7.
9. Caldas CA, Mota LM, de Carvalho JF. Obesity in primary antiphospholipid syndrome is associated with worse outcome. *Joint Bone Spine*. 78, 3, 2011, 324–325.
  10. Posch F, Gebhart J, Rand JH, Koder S, Quehenberger P, Pengo V, Ay C, Pabinger I. Cardiovascular risk factors are major determinants of thrombotic risk in patients with the lupus anticoagulant. *BMC Medicine* (2017) 15:54
  11. Pomp ER, Frits R, Rosendaal FR, Doggen CG. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am. J. Hematol*. 83:97–102, 2008.
  12. Pomp ER, le Cessie S, Frits R, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *British Journal of Haematology*, 139, 289–296
  13. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *The BMJ*. 2009;339:b2890. doi:10.1136/bmj.b2890.
  14. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 998–1005.
  15. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000 Dec;5(4):265-74.
  16. Erkan D, Harrison MJ, Levy R et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2382-91
  17. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffati a, Tektonidou M, Forastiero R et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):192-200.
  18. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello d, Khamashta M, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in Primary APS. *Rheumatology* 2015;54:134–8.
  19. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
  20. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Motsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2009, 61:29-36
  21. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):924-9.
  22. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct;11(10):1927-9.
  23. Nguyen CD, Andersson C, Jenssen TB, Gjesing A, Schjerning Olsen AM, et al. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2013 Nov 7; 3(11): e003135.
  24. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, de Boer A et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013; 34: 1800–6.
  25. Schmidt H, Cannegieter SC, Johannesdottir A, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case-control study. *J of Thromb and Haemost* 2014 Aug, 12 (8): 1207–15
  26. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 1176–1180.
  27. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* (2011) 20, 174–181
  28. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005; 14: 499–504.
  29. Comellas-Kirkerup L, Hernandez-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood*, 21 October 2010 Volume 116, Number 16
  30. Udoff LC, Branch W. Management of Patients with Antiphospholipid Antibodies Undergoing In Vitro Fertilization. *Journal of Autoimmunity* (2000) 15, 209–211
  31. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod* 2005; 20: 3293–300.
  32. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and Sterility*, Volume 97, Issue 1, 95 – 100.
  33. Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews* 15 (2016) 493–500.
  34. Orquevaux P, Masseur A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G et al. In Vitro Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol* 2017May 44 (5): 613-618
  35. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar ;43 (3):550-6.
  36. Balasch J, Carmona F, Creus M, Font J, Cervera R. Management of Reproductive Failure in the Antiphospholipid Syndrome. *Hum. Reprod*. 13: 1180–1183
  37. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green top Guideline* 2015.



Alicia Usategui<sup>1</sup>

José L. Pablos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología, Grupo de Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid.

<sup>2</sup>Universidad Complutense de Madrid,

# MECANISMOS DE FIBROSIS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis se define como una acumulación excesiva de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (MEC) en el tejido conectivo de un órgano. Es una lesión frecuente que puede aparecer en casi todos los órganos, bien como daño predominante o bien acompañando a otros procesos patológicos. Las enfermedades donde predomina esta lesión como causa de disfunción orgánica son denominadas enfermedades fibrosantes, p.ej. fibrosis pulmonar, cirrosis hepática etc., y la enfermedad más característica donde el proceso se extiende de manera sistémica a múltiples órganos es la esclerodermia o esclerosis sistémica (ES). Esta enfermedad es objeto de gran interés investigador, ya que permite el estudio de las conexiones entre autoinmunidad, inflamación y fibrosis.

Otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, vasculitis etc., pueden asociar fibrosis pulmonar, apoyando la conexión entre la fibrosis y la inflamación autoinmune, aunque los mecanismos implicados no son bien conocidos. En otras múltiples enfermedades la fibrosis también se inicia en respuesta a procesos inmunológicos e inflamatorios inducidos por agentes externos bien conocidos como alérgenos, tóxicos o parasitarios. En estos casos la inflamación inicial es seguida de una acumulación prolongada de componentes de la MEC que lleva a la pérdida progresiva de la función de los órganos afectados. Este proceso da lugar a un desequilibrio en los mecanismos de producción y degradación o remodelado de la matriz extracelular, en el que el aumento en la expresión de múltiples proteínas de la MEC tiene un papel fundamental. Éste aumento se produce principalmente por la expansión y activación de células fibroblásticas y miofibroblásticas de estirpe mesenquimal en las lesiones fibróticas.

## MECANISMOS CELULARES DE FIBROSIS

Los fibroblastos son los principales elementos celulares implicados en la síntesis de MEC tanto en los procesos homeostáticos y reparativos como en las lesiones fibróticas. Numerosos mediadores solubles liberados por células presentes en la inflamación como leucocitos, plaquetas, o células endoteliales, pueden inducir grandes cambios en la capacidad de adherencia, contractilidad y producción de MEC de los fibroblastos. Estos cambios vienen además acompañados por un proceso de diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos especializados caracterizados por la expresión de la proteína contráctil del citoesqueleto ( $\alpha$ -actina del músculo liso o  $\alpha$ -SMA) y por una elevada producción de componentes de la MEC. La presencia de estos fibroblastos aumenta tanto en los procesos de cicatrización normal como en lesiones fibróticas patológicas, siendo posible su estudio *ex vivo* a partir de la diferenciación de fibroblastos procedentes de tejidos normales mediada por estímulos, entre los cuales TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformador- $\beta$ ) es el mejor caracterizado <sup>1</sup>.

Además de su posible origen local, numerosos estudios sugieren el posible papel de diferentes progenitores mesenquimales derivados de la médula ósea, con capacidad de migrar a los tejidos dañados y diferenciarse *in situ* en fibroblastos o miofibroblastos activos. Los fibrocitos son una de estas poblaciones de células circulantes de origen medular, con capacidad de sintetizar colágeno y que co-expresan marcadores hematopoyéticos (CD34+), mieloides (CD14), y de receptores de quimioquinas (CCR3, CCR5 y CXCR4), como posibles factores de migración-localización. Recientes investigaciones han demostrado la contribución de los fibrocitos a la progresión de la fibrosis pulmonar en diferentes

modelos animales <sup>2,3</sup>, así como el posible origen de estas células en la transformación de precursores mononucleares periféricos expuestos *ex vivo* a TGF- $\beta$  y a citoquinas de tipo Th2 <sup>4</sup>.

Otros tipos de células progenitoras medulares, como las células mesenquimales stem o troncales (MSCs), que son células progenitoras medulares sin marcadores hematopoyéticos (CD34), ni leucocitarios (CD45), también poseen la capacidad de migrar a las lesiones inflamatorias y fibróticas, aunque a diferencia de los fibrocitos, su efecto puede ser anti-inflamatorio y anti-fibrótico <sup>5</sup>.

Los procesos de transdiferenciación local epitelio-mesénquima (EMT) o endotelio-mesénquima (EndMT) también parecen contribuir al desarrollo y progresión de determinadas formas de fibrosis <sup>6</sup>. El epitelio pulmonar puede diferenciarse en células mesenquimales por EMT, un proceso dependiente de TGF- $\beta$  que desempeña un papel relevante en la progresión de la fibrosis pulmonar en modelos animales <sup>7</sup>. De manera similar, durante el proceso de EndMT, las células endoteliales pierden sus características y adquieren otras más propias de células mesenquimales, asemejándose a miofibroblastos  $\alpha$ -SMA+ <sup>6</sup>. Este proceso se ha observado en modelos de fibrosis dérmica y pulmonar, confirmándose mediante estudios *ex vivo* su dependencia de la activación conjunta de la vía de TGF- $\beta$  y de la ruta de señalización de las MAP quinasas <sup>8</sup>.

Otro elemento celular vascular potencialmente implicado en la patogenia de la ES son los pericitos. Estas células se localizan basalmente alrededor del endotelio microvascular y se caracterizan por ser  $\alpha$ -SMA+ y por expresar la variante del dominio de la fibronectinaEDA, que en presencia de TGF- $\beta$  también induce diferenciación miofibroblástica de manera paracrina en otras células <sup>9</sup>.

La contribución relativa de todos estos procesos a cada proceso fibrótico es difícil de estimar. Un reciente estudio en un modelo de fibrosis renal, utilizando tecnología transgénica para trazar el origen de las células pro-fibróticas, observó que éstas procedían tanto de fibroblastos residentes como de células derivadas de la médula ósea en una proporción del 50% y 35% respectivamente <sup>6</sup>. En cambio, en modelos de fibrosis dérmica las células pro-fibróticas parecen proceder principalmente de fibroblastos u otras células residentes<sup>10</sup>. Así, el proceso fibrótico y tal vez su curso, puede venir definido por el origen de los fibroblastos en cada tejido. Su estudio es por lo tanto esencial para la correcta aproximación terapéutica a cada tipo de proceso fibrótico.

## DIFERENCIACIÓN ADIPOCITO-FIBROBLASTO

El origen, diferenciación y función de los adipocitos intradérmicos locales y la contribución de estas células a la fibrosis dérmica merece una atención particular por las recientes evidencias experimentales que lo

vinculan al desarrollo de la ES. Varios estudios recientes han identificado el tejido adiposo dérmico blanco como un depósito adiposo único, diferente al tejido adiposo subcutáneo, y con un papel en el proceso fibrótico en este tejido <sup>11,12</sup>. La atrofia del tejido adiposo intradérmico y su reemplazo por tejido fibroso en la ES ya fue descrita por Raul Fleischmajer en 1970 <sup>13</sup>, y desde entonces se especula sobre su participación en la patogenia de la fibrosis. Esta atrofia del tejido adiposo dérmico que acompaña a la fibrosis cutánea se observa universalmente en los modelos animales de esclerodermia. Un estudio reciente ha establecido que la pérdida de adipocitos dérmicos, junto con la regulación negativa de factores adipocíticos tales como la vía de PPAR- $\gamma$  (del inglés peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ) y la adiponectina, preceden la detección histológica o bioquímica de la fibrosis, lo que sugiere que la involución del tejido adiposo dérmico representa un evento temprano y posiblemente primario en la fibrosis dérmica <sup>14</sup>. El factor PPAR- $\gamma$  es un receptor nuclear con múltiples efectos transcripcionales como la inducción de adipogénesis. Es un factor necesario para la diferenciación de los adipocitos, y parece que la supresión de PPAR- $\gamma$  por Wnt/ $\beta$ -catenina es responsable del cambio del destino celular adipocítico a fibroblástico en la dermis.

El sistema Wnt/ $\beta$ -catenina es una de las vías relevantes de activación pro-fibrótica de los fibroblastos a través de múltiples mecanismos. Una de las pruebas de la relación entre el tejido adiposo y la fibrosis la proporcionó un modelo transgénico de activación constitutiva de  $\beta$ -catenina en fibroblastos. Este modelo demostró un defecto en la diferenciación adipocítica con atrofia del tejido adiposo dérmico blanco en paralelo al desarrollo de fibrosis dérmica en los ratones transgénicos <sup>12</sup>. Otro estudio mostró que la supresión de la adipogénesis mediante la expresión forzada de Wnt10b en ratones transgénicos precede a la aparición de fibroblastos pro-fibróticos y el reemplazo del tejido adiposo dérmico por tejido fibrótico <sup>15</sup>.

Estas observaciones parecen indicar que la fibrosis podría estar asociada a un cambio de destino de los adipocitos a fibroblastos, y los factores implicados representan por tanto dianas potenciales de intervención terapéutica en la ES donde la fibrosis de la dermis es el elemento más característico.

## MECANISMOS MOLECULARES PROFIBRÓTICOS

A través de los mecanismos mencionados de diferenciación y activación celular, distintas estirpes celulares pueden contribuir a la acumulación de fibroblastos pro-fibróticos en los tejidos. Además, en paralelo y de un modo difícil de separar o cuantificar, numerosos factores de crecimiento y citoquinas pueden influir a través

tanto de la activación directa de la síntesis de MEC como del reclutamiento/diferenciación de las células fibroblásticas y miofibroblásticas.

También son difíciles de separar los mecanismos iniciales de respuesta celular pro-fibrótica de los implicados en su perpetuación. En muchas enfermedades parece progresar en ausencia de un proceso inmune o inflamatorio importante, y sin una detección inicial de factores solubles pro-fibróticos. Es posible que determinados cambios celulares en los fibroblastos tiendan a auto-perpetuarse o a persistir de manera o bien independiente (p.ej. epigenética), o bien dependiente de factores diferentes a los iniciales. Esto puede tener una importante implicación terapéutica. Es posible que los mecanismos de inicio del proceso a través de eventos inmuno-inflamatorios tratables con fármacos, no sean responsables de la progresión y cronicidad del mismo, y requerirían aproximaciones terapéuticas específicas. Las primeras terapias aprobadas específicamente para la fibrosis pulmonar (pirfenidona y nintedanib) son dirigidas a dianas no relacionadas con la inmunosupresión o con el proceso inflamatorio sino con vías moleculares relacionadas con la activación y diferenciación fibroblástica <sup>16</sup>.

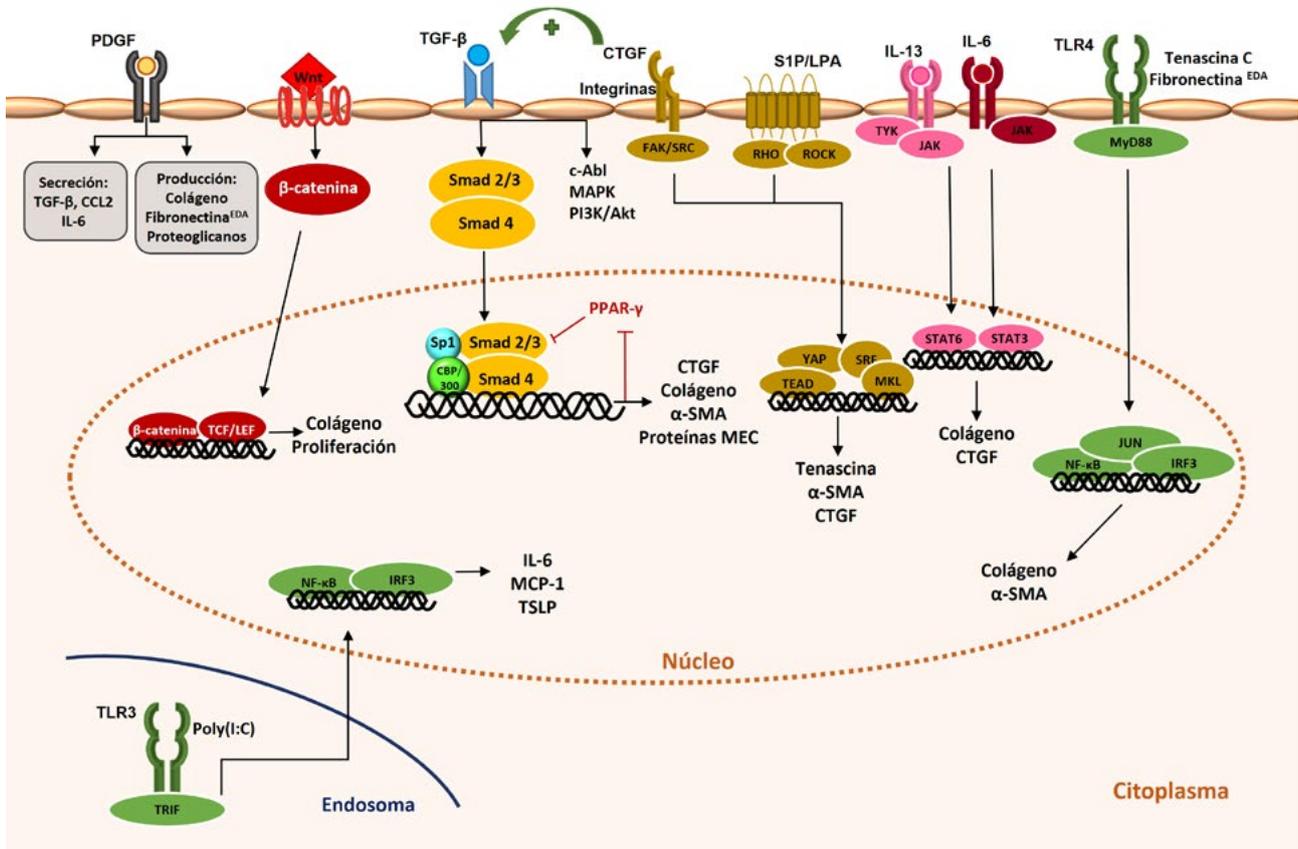
Tradicionalmente el factor más potente capaz de inducir cambios celulares, síntesis excesiva y reducción de la degradación de la MEC es TGF- $\beta$ , un miembro de una gran familia de citoquinas que incluye las BMPs (del inglés bone morphogenetic protein) y activinas. TGF- $\beta$  puede ser secretado por plaquetas, macrófagos, células T o fibroblastos y acumulado extracelularmente en formas no activas. La activación y unión de TGF- $\beta$  a sus receptores induce la activación de cascadas de señalización como la ruta de las Smad, que es la más específica y estudiada, y cuya activación está alterada en la ES. Tras su fosforilación por el receptor de TGF- $\beta$ 1, las proteínas Smad se trasladan al núcleo donde actúan como factores de transcripción, uniéndose a secuencias específicas de ADN y aumentando la transcripción de numerosos genes que típicamente codifican proteínas de la MEC (procolágenos, fibronectina etc.),  $\alpha$ -SMA, CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo) y otros factores de crecimiento y anti-apoptóticos que participan en los procesos de síntesis, proliferación, migración y diferenciación fibroblástica <sup>17</sup>. Existen numerosas pruebas de la activación de TGF- $\beta$  en los tejidos fibróticos, como por ejemplo la acumulación nuclear in vivo de Smads fosforiladas en los miofibroblastos, acompañada de una disminución de los inhibidores de Smad (Smad 6 y 7), dando lugar a una expresión elevada de genes diana de TGF- $\beta$  <sup>18</sup>. Existen otras rutas de señalización independientes de las proteínas Smad, entre las que se encuentran las rutas de c-Abl, MAP quinasas, PI3K y Akt, que se activan variablemente en respuesta a TGF- $\beta$  y que podrían contribuir a sus efectos finales pro-fibróticos <sup>17</sup> (Figura 1). Aunque muchas de estas vías pueden ser activadas por otros factores, TGF- $\beta$  desempeña un papel dominan-

te en la fibrogénesis y la manipulación de esta vía es suficiente para reducir la respuesta fibrótica.

Como ya se ha señalado, otro eje mediador de fibrosis es Wnt/ $\beta$ -catenina. La señalización de Wnt afecta profundamente a los procesos de desarrollo durante la embriogénesis y tiene un papel importante para la homeostasis de diferentes tejidos en los adultos <sup>19</sup>. Las proteínas Wnt son ligandos que se secretan y transmiten su señal a través de la unión específica al receptor Frizzled, induciendo una cascada de señalización intracelular que culmina con la transcripción de los genes diana de  $\beta$ -catenina (Figura 1). En condiciones normales, la activación de Wnt/ $\beta$ -catenina induce proliferación, migración y diferenciación a miofibroblastos, mientras que la activación aberrante de la vía Wnt, ya sea por mutaciones de los reguladores intracelulares o por la expresión alterada de proteínas Wnt o inhibidores endógenos de la señalización Wnt como Dkk-1 (del inglés Dickkopf-related protein-1), ha sido implicada en diferentes enfermedades <sup>19</sup>. Estudios recientes han sugerido la alteración de la vía canónica Wnt en la fibrosis <sup>20</sup>, así como una interacción entre las vías Wnt y TGF- $\beta$ . Por ejemplo, la estimulación de fibroblastos con Wnt3a aumenta la expresión de TGF- $\beta$  induciendo posteriormente la fosforilación de Smad2 <sup>21</sup>. Consistentemente, la ausencia de señalización Wnt en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina disminuye la expresión de TGF- $\beta$  y atenúa la respuesta fibrótica <sup>22</sup>. Por otra parte, se ha observado que TGF- $\beta$  facilita la señalización Wnt a través de la inhibición de la proteína antagonista Dkk-1. La expresión reducida de Dkk-1 aumenta la estabilidad y la acumulación nuclear de  $\beta$ -catenina tanto en células epiteliales como en fibroblastos, mientras que la reconstitución de Dkk-1 in vivo atenúa la fibrosis inducida por TGF- $\beta$  <sup>23</sup>.

Otra de las vías relevantes por su efecto opuesto a las vías TGF- $\beta$  y Wnt es el receptor nuclear PPAR- $\gamma$ . Además de su papel central pro-adipogénico y anti-fibrótico, la activación del receptor PPAR- $\gamma$  ya sea por sus ligandos endógenos (como la 15d-prostaglandinaJ2) o por agonistas sintéticos como las glitazonas usadas como antidiabéticos, induce el reclutamiento de la histona acetil transferasa p300 provocando así la inhibición de las respuestas transcripcionales de TGF- $\beta$  en fibroblastos en cultivo y en modelos animales de fibrosis <sup>24</sup>. La expresión o función reducida de PPAR- $\gamma$  también se ha asociado a la ES y a otras formas de fibrosis, correlacionándose inversamente con la señalización de TGF- $\beta$  <sup>25</sup>, y su delección genética en los fibroblastos resulta en una exacerbación de la fibrosis cutánea en ratones tratados con bleomicina <sup>26</sup>. El balance entre la expresión o actividad de TGF- $\beta$ , Wnt y PPAR- $\gamma$  puede ser el factor determinante de la progresión de la fibrosis, abriendo la posibilidad del uso de agonistas sintéticos de PPAR- $\gamma$  en lugar de antagonistas de las otras vías, con potenciales efectos no deseados más amplios como nuevo enfoque terapéutico.

Figura 1. Mecanismos moleculares de activación de los fibroblastos en la fibrosis.



La activación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos están regulados por diferentes moléculas autocrinas/paracrinas. Este proceso implica una cascada de señalización intracelular altamente compleja e interconectada. La activación de las vías canónica y no canónica de TGF-β o la vía Wnt/β-catenina induce la expresión de genes pro-fibróticos. Además, TGF-β promueve la señalización pro-fibrótica por la inactivación del receptor PPAR-γ. PDGF estimula la migración de fibroblastos, proliferación, supervivencia y expresión de genes de la matriz. El estrés mecánico, detectado por las integrinas, también participa en la formación de miofibroblastos mediante la inducción de α-SMA, CTGF y tenascina-C. Por otra parte, los efectos pro-fibróticos de CTGF son mediados a través de las integrinas en los fibroblastos dérmicos. Esta vía puede ser también estimulada por la señalización de la GTPasa/Rho, activada por S1P/LPA. Las citoquinas IL6 e IL13, impulsan la producción de colágeno y promueven la deposición de la matriz fibrótica. La activación de TLR4 por moléculas del tejido conectivo como tenascina-C y fibronectina EDA, o de TLR3 por su ligando Poly(I:C) induce la expresión de diferentes factores pro-fibróticos.

## OTROS MEDIADORES PRO-FIBRÓTICOS

Además de las dos principales rutas intracelulares pro-fibróticas mencionadas, numerosas citoquinas, factores de crecimiento, quimioquinas etc. pueden contribuir a la patogenia de la fibrosis (Figura 1). Entre ellos se encuentra la familia de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) constituida por péptidos heterodiméricos secretados por plaquetas, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos con efectos quimioatrayentes y mitógenos para células mesenquimales. PDGF es también capaz de inducir la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, así como de estimular la secreción de TGF-β1,

CCL2 e IL-6. Los ratones transgénicos que expresan un receptor constitutivamente activo de PDGF desarrollan fibrosis en múltiples órganos<sup>27</sup>. Los pacientes con ES muestran una expresión aumentada de PDGF y de sus receptores en piel y en líquido de lavado broncoalveolar. En la ES se han descrito anticuerpos circulantes que activan los receptores PDGFR en fibroblastos, aunque la relevancia de este fenómeno es controvertida.

CTGF es otro factor soluble que aparece constantemente sobre expresado en las enfermedades fibrosantes. Su expresión es directamente inducida por TGF-β y amplifica de manera autocrina el crecimiento de los fibroblastos y la producción de MEC. Un mecanismo es su efecto potenciador de la señalización vía Smad a través de su interacción con TGF-β, in-

crementando su unión al receptor <sup>28</sup>. Su bloqueo terapéutico ha demostrado reducir la fibrosis dérmica inducida por bleomicina.

IL-6 es la única citoquina con potentes efectos proinflamatorios y pro-fibróticos simultáneos. IL-6, a través de su receptor específico, activa las vías JAK/STAT y MAP quinasas e induce inflamación y respuestas fibróticas. Los niveles elevados de IL-6 en la ES se correlacionan con el grado de afectación de la piel <sup>29</sup>. In vitro, el bloqueo con un anticuerpo anti-IL-6 reduce los niveles de colágeno tipo I en fibroblastos, mientras que la delección genética de IL-6 o la administración de anticuerpos específicos del receptor de IL-6 reducen la inflamación y la fibrosis en el modelo animal de fibrosis por bleomicina <sup>30</sup>.

Las quimioquinas pueden tener múltiples efectos en el inicio y mantenimiento de la fibrosis, regulando tanto el tráfico leucocitario a los tejidos, como el tráfico y activación de células mesenquimales o fibroblásticas. Se trata de una amplísima familia de receptores/ligandos donde múltiples elementos han demostrado efectos pro- o anti-fibróticos. MCP-1 (del inglés monocyte chemoattractant protein-1) es sintetizada por células mononucleares y fibroblastos dérmicos y actúa estimulando la síntesis de colágeno directamente y a través de TGF- $\beta$ . Su papel puede ser relevante en la fibrosis y en su ausencia genética se ha observado una reducción de la fibrosis inducida por bleomicina <sup>31, 32</sup>.

CXCL4 (conocido también como factor plaquetario 4) es otra quimioquina pro-fibrótica producida por células dendríticas plasmocitoides capaz de regular positivamente a las citoquinas pro-fibróticas Th2 IL-4 e IL-13 <sup>33</sup>. Tanto los niveles de MCP-1 como de CXCL4 se encuentran elevados en suero, piel o fluido broncoalveolar de pacientes con fibrosis, correlacionando con la extensión y gravedad de la enfermedad.

Otras quimioquinas como el sistema SDF-1/CXCR4 tienen efectos complejos. Por una parte regula el reclutamiento de progenitores angiogénicos y de fibrocitos, y por otra parte las MSC al tejido fibrótico, pudiendo tener una función patogénica o protectora dependiendo del modelo <sup>5, 34</sup>.

En la patogénesis de la ES también se han visto implicados los mediadores lipídicos LPA (ácido lisofosfatídico) y S1P (fosfato de esfingosina 1) que señalizan a través de receptores acoplados a proteínas G unidos a membrana. Ambos se encuentran incrementados en suero de pacientes con ES y actúan como moléculas de señalización pro-fibrótica. En modelos animales, la ausencia de LPA o de su receptor LPA1 protege potencialmente de la fibrosis <sup>35</sup>.

Otra de las vías implicadas en la fibrosis es JAK/STAT. Esta vía es activada por múltiples citoquinas o factores de crecimiento y regulan múltiples procesos inflamatorios e inmunitarios. Diferentes estudios han mostrado un papel pro-fibrótico del factor de transcripción STAT4, ya que su deficiencia o inhibición protege a la fibrosis en varios modelos animales <sup>36</sup>. Estu-

dios realizados en pacientes con fibrosis pulmonar y en modelos animales han confirmado que existe una activación constitutiva del factor STAT3, que se localiza en células  $\alpha$ -SMA+ <sup>37</sup>. También, se ha sugerido un papel protector de STAT1 en modelos animales de fibrosis <sup>38</sup>.

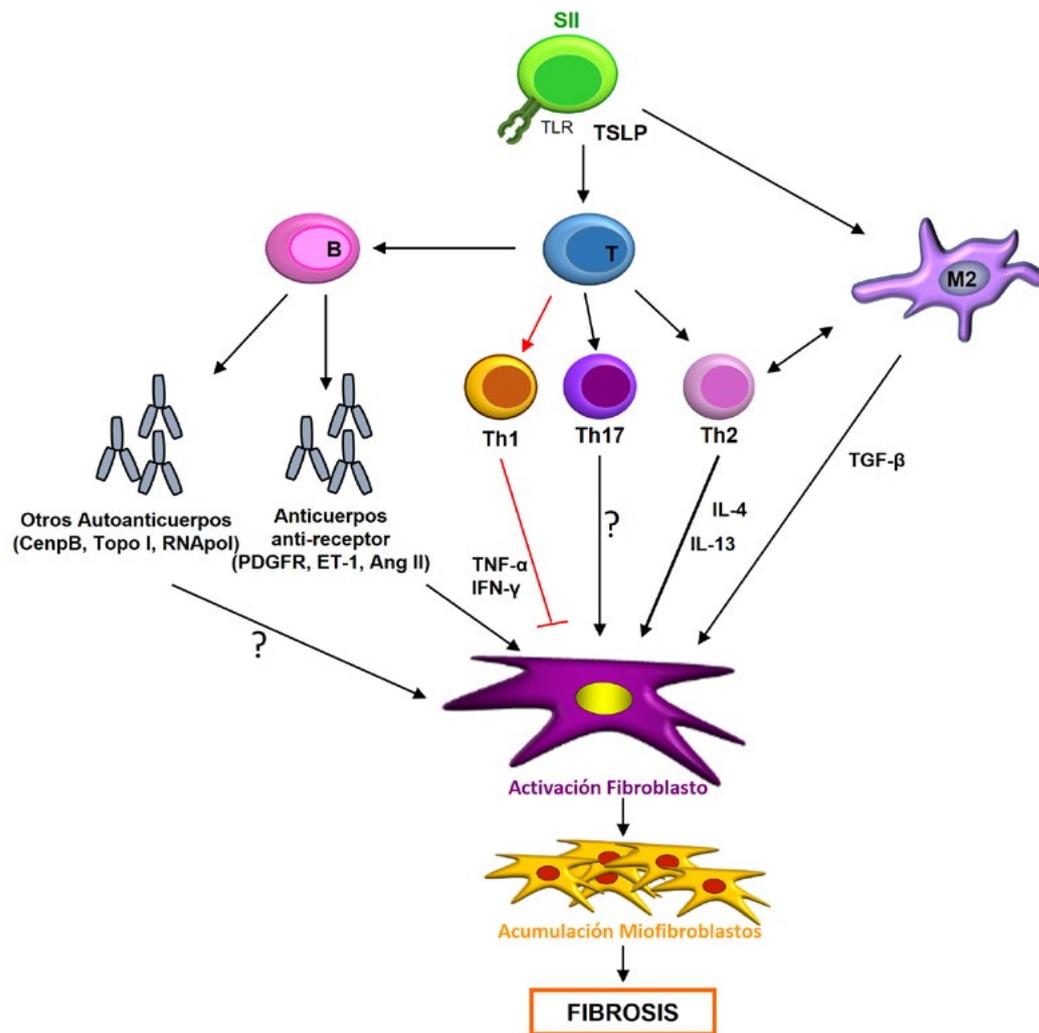
## INFLAMACION Y RESPUESTA INMUNE EN LA FIBROSIS

Una de las cuestiones menos claras en el campo de la autoinmunidad es cómo enfermedades con factores genéticos y fisiopatológicos comunes generan una respuesta pro-fibrótica mientras otros "tipos" de inflamación generan respuestas de degradación o destrucción tisular de signo opuesto. Igualmente, la falta de respuesta, o incluso el efecto negativo de terapias inmunosupresoras utilizadas eficazmente en enfermedades autoinmunes no fibrosantes plantea dudas sobre la relación entre inflamación y fibrosis.

La alteración inmune mejor conocida en la ES es la presencia en el suero de autoanticuerpos altamente específicos, anti-topoisomerasa I (Scl-70), anti-centrómero (ACA) o anti-polimerasa de ARN I y III, que por lo general preceden a la aparición de la enfermedad. Se han descrito también anticuerpos contra proteínas de la MEC como fibrilina 1, metaloproteasas 1 y 3, frente a la chaperona específica de colágeno hsp47 o los anticuerpos contra receptores de PDGF, endotelina 1 y angiotensina II. Estos últimos pueden tener efectos directos como activadores de estos receptores con señalización pro-fibrótica, pero su contribución a la fibrosis es aún cuestionada <sup>39</sup>.

Los exámenes histológicos realizados en lesiones dérmicas precoces de pacientes con ES muestran un infiltrado inflamatorio moderado que precede a la fibrosis, formado principalmente por células T, macrófagos y células cebadas perivasculares que pueden liberar mediadores que modularían el fenotipo de los fibroblastos. Esto no explica bien la progresión posterior en ausencia de infiltración ni es muy claro que tipo de mediadores son más relevantes, habida cuenta de que algunos mediadores clásicos como IFN- $\gamma$  o TNF- $\alpha$  tienen efectos de signo anti-fibrótico. En enfermedades inflamatorias fibrosantes, de causa conocida, como las causadas por procesos alérgicos o agentes infecciosos, (p. ej. fibrosis de la vía aérea por asma, o hepática por esquistosoma) se considera a las células Th2 y sus citoquinas efectoras como mediadoras de fibrosis, mientras que algunas citoquinas Th1 tendrían efectos anti-fibróticos (Figura 2). Las citoquinas Th2, IL-4 e IL-13 se encuentran frecuentemente elevadas en suero y tejido fibrótico y son capaces de inducir fibrosis a través de numerosos efectos celulares que incluyen la estimulación

Figura 2. Respuesta inmune en la patogénesis de la fibrosis.



En la fibrosis se produce un reclutamiento de células inflamatorias y una activación de la respuesta inmune innata y adaptativa. La activación por TLR de células del sistema inmune innato puede inducir la expresión de TSLP y de respuestas polarizadoras M2 y Th2. Las diferentes respuestas Th tienen diferentes efectos sobre los fibroblastos, predominando el efecto profibrótico en las Th2. Algunos autoanticuerpos anti-receptor pueden participar directamente en la respuesta fibrótica.

directa de la síntesis de colágeno en los fibroblastos humanos <sup>40</sup>. Estos hallazgos están respaldados por estudios en modelos animales, donde se ha visto que la delección genética de IL-13 o IL-4 atenúa la fibrosis, mientras que la sobreexpresión dirigida de IL-13 resulta en fibrosis pulmonar <sup>41</sup>. Más recientemente, se ha propuesto un papel de las células Th17 en la patogenia de la fibrosis, ya que existen niveles elevados de IL-17 en pacientes y modelos animales de fibrosis que podría contribuir a la producción de TGF-β, pero sus efectos finales pro-fibróticos son aún poco claros <sup>42</sup>.

Los macrófagos “alternativos” o de tipo M2 también han sido implicados en la patogénesis de la

fibrosis. Estas células ejercen funciones críticas durante la resolución de la inflamación y la reparación de tejidos, cuyo exceso podría dar lugar a cicatrices patológicas y fibrosis <sup>43</sup>. Los macrófagos M2 pueden ejercer un papel importante en el inicio de patología a través de la producción de mediadores como PDGF o TGF-β <sup>44</sup>. Las células M2 también están implicadas en la fibrosis mediante sus efectos en el desarrollo de respuestas efectoras tipo Th2, la supresión de respuestas M1 y reclutamiento de fibrocitos.

TSLP (del inglés Thymic stromal lymphopoietin) es una citoquina derivada de células epiteliales con capacidad para dirigir respuestas Th2 durante la activación T por antígenos y células dendríticas. La acti-

vacación de los TLRs (receptores tipo Toll) y las propias citoquinas Th2 son los dos factores mejor conocidos capaces de inducir la expresión de TSLP en diferentes tejidos. Recientemente TSLP se ha implicado en la fibrosis, donde se han observado su expresión aumentada en piel y pulmón de pacientes con ES. El déficit de TSLP reduce la respuesta fibrótica a bleomicina en animales, evitando el incremento de la citoquina Th2 profibrótica IL-13. Se ha propuesto que la modulación terapéutica de TSLP como factor regulador de las respuestas Th2 puede ser una nueva estrategia anti-fibrótica <sup>45</sup>.

La señalización inmune innata a través de TLRs puede ser otra pieza clave en la respuesta fibrótica persistente en la ES (Figura 2). Hasta la fecha se han identificado 10 TLRs en humanos y cada uno responde a ligandos microbianos o endógenos distintos. TLR2 es un receptor de membrana que generalmente responde a motivos bacterianos provocando una respuesta pro-inflamatoria. Sin embargo, también han sido identificados ligandos endógenos, como la proteína de fase aguda amiloide A <sup>46</sup>. Se ha demostrado la presencia de una elevada expresión de TLR2 en los fibroblastos de pacientes con ES, así como la capacidad de la proteína amiloide A de inducir vía TLR2 la secreción de la citoquina pro-fibrótica IL-6 <sup>47</sup>.

Los estudios centrados en TLR4 muestran niveles elevados del receptor y sus ligandos, y evidencian una señalización constitutiva de TLR4 en biopsias de piel y pulmón de pacientes con ES. LPS es el ligando más conocido de TLR4, sin embargo, existen otros ligandos endógenos entre los que se incluyen variantes de las proteínas de la matriz celular, fibronectinaEDA y tenascina C, cuyos niveles se encuentran elevados en tejido y circulación de pacientes con ES <sup>48</sup>. La incubación de fibroblastos con fibronectinaEDA exógena estimula la producción de colágeno y la diferenciación a miofibroblastos, mientras que la delección de fibronectinaEDA o el bloqueo de TLR4 parecen proteger en modelos animales de fibrosis inducida por bleomicina <sup>48</sup>, sugiriendo un eje de señalización fibronectinaEDA-TLR4 que representa un mecanismo de alimentación positiva que podría explicar la perpetuación de la fibrosis.

En la fibrosis sistémica nefrogénica se ha demostrado que el gadolinio, el agente de contraste implicado, actúa como ligando de TLR4 y TLR7 en los monocitos, dando como resultado la producción de citoquinas pro-inflamatorias y pro-fibróticas <sup>49</sup>. Este podría ser un mecanismo directo de fibrosis inducido por este factor exógeno.

Finalmente, se ha descrito que la activación in vitro de TLR3 en los fibroblastos también facilita su diferenciación a miofibroblastos a través de la expresión autocrina de TGF- $\beta$ , además de ser un factor activador de los monocitos en la ES <sup>50</sup>. También el receptor TLR8 podría estar implicado en la fibrosis, ya que tras su activación en los monocitos con ARN de cadena simple se induce un incremento en la secreción de

TIMP-1, un potente inhibidor de metaloproteinasas, que reduciría la degradación de la MEC, contribuyendo así a la perpetuación de la fibrosis <sup>51</sup>.

## DIANAS TERAPEUTICAS

La ES es una enfermedad heterogénea en sus manifestaciones en diferentes pacientes, donde la aparición y gravedad de las diferentes alteraciones vasculares o fibrosis de la piel y diferentes órganos es variable. No existe un tratamiento que sea capaz de modificar la patogenia de la enfermedad de manera global. Las estrategias de tratamiento se han centrado en las terapias inmunosupresoras tradicionales que han demostrado eficacia en otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su eficacia es limitada o no ha sido suficientemente contrastada. La ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetil, o agentes biológicos como el rituximab (anti-CD20) y tocilizumab (anti-IL-6R), han mostrado algún efecto beneficioso en ensayos o estudios observacionales. Parece necesaria por tanto la investigación de nuevos fármacos en ES y otras enfermedades fibrosantes, más relacionados con mecanismos específicos de fibrosis.

Un grupo de fármacos son los relacionados con la supresión de respuestas o citoquinas de tipo Th2. En la actualidad se encuentran en estudio terapias dirigidas frente a la citoquina IL-13 o a su receptor (Lebrikizumab, Tralokinumab y GSK679586) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Las terapias dirigidas frente a las citoquinas TSLP (AMG157), IL-4 (Dupilumab), IL-5 y su receptor IL-5a (Mepolizumab, Benralizumab y Reslizumab) también se encuentran en diferentes fases de ensayo en pacientes con asma y podrían tener actividad anti-fibrótica en otras situaciones.

Dado el papel central del TGF- $\beta$  en el desarrollo de la fibrosis, se ha promovido el desarrollo de diferentes estrategias inhibitorias desarrollando anticuerpos o péptidos antagonistas de las diferentes isoformas de TGF- $\beta$ , hasta ahora con escaso éxito en los ensayos realizados. Algunas indirectas como la inhibición de tirosin quinasas (imatinib mesilato) o del receptor de endotelina (Bosentan) han producido resultados poco consistentes en la ES. Existen otros oligonucleótidos, anticuerpos monoclonales o péptidos o pequeñas moléculas en estudio, dirigidos a interferir en diferentes puntos esta vía. Algunos resultados prometedores corresponden al anticuerpo monoclonal frente a TGF- $\beta$  (fresolimumab) o frente a las integrinas activadoras del TGF- $\beta$  latente (abitzumab).

Otras vías importantes pueden conducir a la activación de los fibroblastos y a la producción de TGF- $\beta$ . Basándose en el trabajo preclínico de LPA y su receptor LPA1 en la fibrosis dérmica, se está realizando un ensayo en fase II con un antagonista de LPA1

(SAR100842). La pirfenidona y nintedanib, dos anti-fibróticos aprobados para la fibrosis pulmonar idiopática y que actúan parcialmente a través de la inhibición de TGF- $\beta$ , también están siendo estudiados en la ES.

Por último, la terapia con agonistas del receptor PPAR- $\gamma$  o de adipogénesis (metformina, glitazonas y otros compuestos específicos) también podrían tener efectos terapéuticos en la ES difusa como reguladores efectores de Wnt/TGF- $\beta$ .

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Álvaro Valín la revisión y lectura crítica del manuscrito. Los autores han recibido financiación para el desarrollo de proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI16/00032 y RETIC RD12/009 (RIER)).

## BIBLIOGRAFÍA

- Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*, 2005;13(1):7-12.
- Madala SK, Edukulla R, Schmidt S, Davidson C, Ikegami M, Hardie WD. Bone marrow-derived stromal cells are invasive and hyperproliferative and alter transforming growth factor- $\alpha$ -induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014;50(4):777-86.
- García de Alba C, Buendia-Roldán I, Salgado A, Becerril C, Ramírez R, González Y, et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;191(4):427-36.
- Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2001;166(12):7556-62.
- Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100(14):8407-11.
- LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*, 2013;19(8):1047-53.
- Chen L-J, Ye H, Zhang Q, Li F-Z, Song L-J, Yang J, et al. Bleomycin induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pleural mesothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015;283(2):75-82.
- Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, De Paulis A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76(5):924-34.
- Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis Res Ther*, 2005;7(5):R1113-1123.
- Ishii G, Sangai T, Sugiyama K, Ito T, Hasebe T, Endoh Y, et al. In vivo characterization of bone marrow-derived fibroblasts recruited into fibrotic lesions. *Stem Cells Dayt Ohio*, 2005;23(5):699-706.
- Mastrogiannaki M, Lichtenberger BM, Reimer A, Collins CA, Driskell RR, Watt FM.  $\beta$ -Catenin Stabilization in Skin Fibroblasts Causes Fibrotic Lesions by Preventing Adipocyte Differentiation of the Reticular Dermis. *J Invest Dermatol*, 2016;136(6):1130-42.
- Chia JJ, Zhu T, Chyou S, Dasoveanu DC, Carballo C, Tian S, et al. Dendritic cells maintain dermal adipose-derived stromal cells in skin fibrosis. *J Clin Invest*, 2016;126(11):4331-45.
- Fleischmajer R, Damiano V, Nedwich A. Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol*, 1972;105(1):59-66.
- Marangoni RG, Korman BD, Wei J, Wood TA, Graham LV, Whitfield ML, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*, 2015;67(4):1062-73.
- Wei J, Melichian D, Komura K, Hinchcliff M, Lam AP, Lafyatis R, et al. Canonical Wnt signaling induces skin fibrosis and subcutaneous lipoatrophy: a novel mouse model for scleroderma? *Arthritis Rheum*, 2011;63(6):1707-17.
- Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, Lappi-Blanco E, Sormunen R, Korpela S, et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2016;17:14.
- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2007;13(22):3056-62.
- Mori Y, Chen S-J, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 2003;48(7):1964-78.
- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, 2009;17(1):9-26.
- Beyer C, Schramm A, Akhmetshina A, Dees C, Kireva T, Gelse K, et al.  $\beta$ -catenin is a central mediator of profibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2012;71(5):761-7.
- Carthy JM, Garmaroudi FS, Luo Z, McManus BM. Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF- $\beta$  signaling through SMAD2 in a  $\beta$ -catenin-dependent manner. *PloS One*, 2011;6(5):e19809.
- Lam AP, Herazo-Maya JD, Sennello JA, Flozak AS, Russell S, Mutlu GM, et al. Wnt coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014;190(2):185-95.
- Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Vena-

- lis P, Zerr P, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- $\beta$ -mediated fibrosis. *Nat Commun*, 2012;3:735.
24. Ferguson HE, Kulkarni A, Lehmann GM, Garcia-Bates TM, Thatcher TH, Huxlin KR, et al. Electrophilic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands have potent antifibrotic effects in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009;41(6):722-30.
  25. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, Komura K, Wu M, Huang Q-Q, et al. PPAR $\gamma$  downregulation by TGF $\beta$  in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PLoS One*, 2010;5(11):e13778.
  26. Kapoor M, McCann M, Liu S, Huh K, Denton CP, Abraham DJ, et al. Loss of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in mouse fibroblasts results in increased susceptibility to bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Rheum*, 2009;60(9):2822-9.
  27. Olson LE, Soriano P. Increased PDGFR $\alpha$  activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis. *Dev Cell*, 2009;16(2):303-13.
  28. Abraham D. Connective tissue growth factor: growth factor, matricellular organizer, fibrotic biomarker or molecular target for anti-fibrotic therapy in SSc? *Rheumatol Oxf Engl*, 2008;47 Suppl 5:v8-9.
  29. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2012;71(7):1235-42.
  30. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*, 2012;180(1):165-76.
  31. Bandinelli F, Del Rosso A, Gabrielli A, Giacomelli R, Bartoli F, Guiducci S, et al. CCL2, CCL3 and CCL5 chemokines in systemic sclerosis: the correlation with SSc clinical features and the effect of prostaglandin E1 treatment. *Clin Exp Rheumatol*, 2012;30(2 Suppl 71):S44-49.
  32. Galindo M, Santiago B, Rivero M, Rullas J, Alcamí J, Pablos JL. Chemokine expression by systemic sclerosis fibroblasts: abnormal regulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression. *Arthritis Rheum*, 2001;44(6):1382-6.
  33. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med*, 2014;370(5):433-43.
  34. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, Lutz MA, Murray LA, Xue YY, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest*, 2004;114(3):438-46.
  35. Shea BS, Tager AM. Role of the lysophospholipid mediators lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate in lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 2012;9(3):102-10.
  36. Avouac J, Fürnrohr BG, Tomcik M, Palumbo K, Zerr P, Horn A, et al. Inactivation of the transcription factor STAT-4 prevents inflammation-driven fibrosis in animal models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2011;63(3):800-9.
  37. Pedroza M, Le TT, Lewis K, Karmouty-Quintana H, To S, George AT, et al. STAT-3 contributes to pulmonary fibrosis through epithelial injury and fibroblast-myofibroblast differentiation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 2016;30(1):129-40.
  38. Nakashima T, Yokoyama A, Onari Y, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121(5):1269-76.
  39. Kill A, Riemekasten G. Functional autoantibodies in systemic sclerosis pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*, 2015;17(5):34.
  40. O'Reilly S, Hügler T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatol Oxf Engl*, 2012;51(9):1540-9.
  41. Jakubczik C, Choi ES, Joshi BH, Keane MP, Kunkel SL, Puri RK, et al. Therapeutic attenuation of pulmonary fibrosis via targeting of IL-4- and IL-13-responsive cells. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2003;171(5):2684-93.
  42. Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, et al. Bleomycin and IL-1 $\beta$ -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med*, 2010;207(3):535-52.
  43. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 2016;44(3):450-62.
  44. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*, 2011;11(11):723-37.
  45. Usategui A, Criado G, Izquierdo E, Del Rey MJ, Carreira PE, Ortiz P, et al. A profibrotic role for thymic stromal lymphopoietin in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72(12):2018-23.
  46. Cheng N, He R, Tian J, Ye PP, Ye RD. Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2008;181(1):22-6.
  47. O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M, Finnigan J, Oakley F, Hambleton S, et al. Serum amyloid A induces interleukin-6 in dermal fibroblasts via Toll-like receptor 2, interleukin-1 receptor-associated kinase 4 and nuclear factor- $\kappa$ B. *Immunology*, 2014;143(3):331-40.
  48. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, Hinchcliff M, Hoover P, Getsios S, et al. Fibronectin/EDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med*, 2014;6(232):232ra50.
  49. Wermuth PJ, Jimenez SA. Gadolinium compounds signaling through TLR4 and TLR7 in normal human macrophages: establishment of a proinflammatory phenotype and implications for the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2012;189(1):318-27.
  50. Farina GA, York MR, Di Marzio M, Collins CA, Meller S, Homey B, et al. Poly(I:C) drives type I IFN- and TGF $\beta$ -mediated inflammation and dermal fibrosis simulating altered gene expression in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*, 2010;130(11):2583-93.
  51. Ciechomska M, Huigens CA, Hügler T, Stanly T, Gessner A, Griffiths B, et al. Toll-like receptor-mediated, enhanced production of profibrotic TIMP-1 in monocytes from patients with systemic sclerosis: role of serum factors. *Ann Rheum Dis*, 2013;72(8):1382-9.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

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

## REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES LÚPICOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Qian J, Wang Y, Huang C, et al. *Autoimmun Rev* 2016;15:2507.

Esta revisión sistemática con meta-análisis, elaborada siguiendo el protocolo PRISMA (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 1a) evaluó la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), que cumplieran criterios ACR97, y que habían desarrollado hipertensión arterial pulmonar (HAP), diagnosticada mediante cateterismo cardiaco derecho. Dos de los autores, de forma independiente, llevaron a cabo una revisión de la literatura, en distintas bases y en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, sin limitaciones de etnia, lenguaje, región geográfica o tipo de publicación, para seleccionar estudios observacionales de pronóstico a largo plazo. También contactaron con los autores de las publicaciones originales cuando la información de éstas no se consideró completa. Los mismos revisores extrajeron la información de forma independiente

y se pusieron de acuerdo cuando los resultados de ambos no coincidieron. La calidad de las publicaciones originales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa. Seleccionaron 6 artículos que incluían 323 pacientes con LES-HAP, relativos a estudios realizados en USA, Reino Unido, China y Japón. Las tasas combinadas de supervivencia al 1º, 3º y 5º año fueron de 88% (IC95%, 0.80–0.93), 81% (IC95%, 0.67–0.90) y 68% (IC95%, 0.52–0.80), respectivamente. Estos resultados mostraron heterogeneidad en el análisis correspondiente. No se detectó sesgo de publicación, analizado mediante “funnel plots” de Beggs y el test de Egger. En el análisis de sensibilidad, uno de los estudios se mostró como responsable de la heterogeneidad de los estimadores de supervivencia al 3º y 5º año. La información sobre los factores pronósticos de supervivencia de las diferentes publicaciones no fue suficiente como para hacer la valoración de la importancia de cada una de ellas. No obstante, las clases funcionales III y IV parecían factores independientes de mortalidad. Por otra parte, una mayor presión media en la arteria pulmonar, mayores resistencias vasculares pulmonares, menor distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos y mayores niveles de BNP y NT-proBNP se relacionaron con menor supervivencia.

## Comentarios

Actualmente, los pacientes con LES tienen una tasa de supervivencia superior al 90% a los 5 años de seguimiento. En algunas minorías étnicas se observa una supervivencia menor, 90% en negros y 87% en hispanos, pero esta situación puede estar relacionada más bien con factores socioeconómicos (Arthritis Rheum 2007;57:576). La HAP es una complicación poco frecuente en el LES, aunque la prevalencia de hipertensión pulmonar/HAP varía entre el 0,5% y el 43% en las distintas publicaciones, lo que puede relacionarse tanto con las características sociodemográficas de la población estudiada como con los criterios de evaluación utilizados (Rheum Dis Clin N Am 2014; 40:103). La HAP tiene mal pronóstico y entre sus diferentes etiologías, las formas asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas (del tejido conectivo, como se suele indicar en la literatura) tienen peor curso clínico, con mayor tasa de mortalidad que otras entidades (Chest 2010;138:1381). En poblaciones asiáticas con LES, la HAP se ha descrito como la tercera causa de mortalidad (Clin Rheumatol 2014;33:57). Esta revisión sistemática confirma que la supervivencia a largo plazo de los pacientes con LES e HAP es mala, por lo que es importante estar atento a su presentación. Aunque se han descrito diferentes

factores relacionados con peor supervivencia, la información disponible en la actualidad no permite establecer cuáles de ellos son los verdaderamente importantes.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANÁLISIS SOBRE LAS VACUNACIONES Y EL RIESGO DE DESARROLLAR LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE: MÁS CONTROVERSIA

Wang B, Shao X, Wang D, et al. *Autoimmun Rev* 2017 May 5. [Epub ahead of print]

Los autores llevan a cabo una revisión sistemática, elaborada siguiendo el protocolo PRISMA (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 1a), para valorar el riesgo de desarrollar lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR) tras recibir una vacunación (gripe, VPH, VHB, ántrax, VVZ). Dos autores, de forma independiente, revisaron y extrajeron datos de las publicaciones de la literatura, seleccionadas de las bases PubMed, Web of Sciences y Embase, relativas a estudios observacionales que evaluaron la asociación entre vacunación y riesgo de LES y AR. La fecha final de la búsqueda fue el 15 de febrero de 2017 y no hubo restricciones de lenguaje. Se incluyeron también referencias recogidas de la literatura seleccionada. La calidad de los estudios se midió mediante la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) y los desacuerdos se resolvieron tras su discusión entre los autores. Se seleccionaron 16 estudios (8 de cohortes y 8 de casos y controles), 12 de ellos que consideraron la relación entre LES y las vacunaciones y 13 que lo hicieron para la AR y las vacunaciones. La mayoría de los estudios se realizaron en Europa y Norteamérica. En el modelo de efectos aleatorios del metanálisis, la medida combinada demostró relación entre LES y vacunación, riesgo relativo (RR) =1,50 (IC95%: 1,05–2,12; p

= 0,02), así como entre AR y vacunación, RR =1,32 (IC95%: 1,09–1,60; p = 0,004). Por otra parte, los estudios que registraron resultados a corto plazo también sugerían un aumento de riesgo de LES y AR tras la vacunación, RR = 1,93 (IC95%: 1,07–3,48; p = 0,028) y RR = 1,48 (IC95%: 1,08–2,03; p = 0,015), respectivamente. En el análisis de sensibilidad de los estudios de baja probabilidad de sesgos también se apreciaba la asociación entre la vacunación y el LES y la AR. Los estudios financiados por la industria farmacéutica también mostraron la relación, así como el análisis de los estudios con diseño de casos y controles. Los resultados mostraron franca heterogeneidad, pero el análisis de metaregresión no pudo hacer responsable a las características de los estudios en el caso del LES y quizá sí se dio esta circunstancia en el caso de la AR para el diseño del estudio. No se apreciaron sesgos de publicación en el análisis correspondiente.

### Comentarios

El síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) (*J Autoimmun* 1011; 36-4) se ha definido recientemente, pero sigue pendiente de su caracterización definitiva; incorpora cinco situaciones autoinmunes y se relaciona con la exposición a los adyuvantes (*Lupus* 2017; 26:675). En consonancia con esta situación, en los últimos años se han descrito casos clínicos y series de casos de pacientes que han presentado enfermedades autoinmunes, entre ellas LES, tras distintas vacunaciones; posteriormente se ha obtenido información similar en estudios de casos y controles y de cohortes. Este MA establece una relación moderada entre diferentes vacunaciones y el riesgo de padecer dos enfermedades autoinmunes bien definidas, LES y AR, siendo sus conclusiones consistentes en relación con la selección de los participantes, sus características y los resultados evaluados. Además de confirmaciones complementarias, se hace necesario estratificar el riesgo de las poblaciones que, en cualquier caso, necesitan ser vacunadas frente a los procesos infecciosos, dados los beneficios que se obtienen con esta práctica (*Lancet Glob Health* 2016;4:e726).

## RENDIMIENTO DE LOS ANA POR INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LES. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAREGRESIÓN DE LOS DATOS DIAGNÓSTICOS

Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al.; SLE Classification Criteria Steering Committee. *Arthritis Rheum* 2017 May 23. [Epub ahead of print]

Los autores de esta revisión sistemática, elaborada siguiendo el protocolo PRISMA (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 1a), plantean la necesidad de conocer el rendimiento de la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta (ANA-IFI), en sustrato de células Hep-2, para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES). La metodología es similar a la de las publicaciones anteriores, con una revisión de las bases de datos MEDLINE, EMBASE y COCHRANE, incluyendo artículos publicados entre enero de 1990 y octubre de 2015. La pregunta de investigación se planteó de acuerdo a las reglas PICO: población (pacientes diagnosticados clínicamente de LES), intervención (ANA-IFI Hep-2), comparador (población sana, pacientes con otras enfermedades autoinmunes sistémicas) y resultado (positividad de los ANA-IFI Hep-2) (*Clin Med Res* 2004;2:63) y se siguieron las recomendaciones PRISMA apropiadas. En el metanálisis, la medida combinada del efecto se estimó mediante metaregresión, con los títulos de los ANA-IFI Hep-2 como variable dependiente (resultado) y los valores de sensibilidad y especificidad, como variable independiente (predictora); se construyó una curva ROC con la sensibilidad y la especificidad para estimar la exactitud de la prueba diagnóstica y se estimaron los cocientes de probabilidad. Se seleccionaron 64 artículos que incluían 13.080 pacientes con LES de los que el 95,9% tenían ANA-IFI Hep-2 positivos a diferentes títulos. Los títulos de ANA de 1:40, 1:80, 1:160, y 1:320, se obtuvieron

valores de sensibilidad de 98.4% (IC95%: 97.699.0%), 97.8% (IC95%: 196.898.5), 95.8% (IC95%:94.197.1) y 86.0% (IC95%:77.091.9), respectivamente. Las correspondientes especificidades fueron de 66.9% (IC95%:57.874.9), 74.7% (IC95%: 66.781.3), 86.2% (IC95%:80.490.5) y 96.6% (IC95%:93.998.1), respectivamente.

### Comentarios

La conclusión de los autores es que la positividad de los ANA-IFI Hep-2 tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de LES. Además, un título de ANA-IFI Hep-2 de 1:80 tiene suficiente sensibilidad como para utilizarlo como criterio de entrada en una regla de clasificación, para evaluar posteriormente

si el paciente satisface otros de LES. Estos resultados son suficientemente robustos y podrían aplicarse a pacientes más jóvenes, con menos de 18 años de edad, o a aquellos con un tiempo de evolución de su enfermedad de menor de un año, pero la información no es suficiente como para sacar conclusiones sólidas.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO TAMBIÉN AFECTA A LOS NIÑOS: INICIATIVA SHARE

Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-5. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211001.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es raro en la edad pediátrica y las recomendaciones de su manejo se basan en estudios observacionales y en la experiencia personal del médico responsable. La iniciativa "Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe" (SHARE), llevada a cabo por reumatólogos y hematólogos pediátricos, ha realizado una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento del SAF pediátrico (SAFp) -en general con un nivel de evidencia 3 y fuerza de recomendación C-, usando la sistemática de procedimientos de la EULAR (European League Against Rheumatism). A continuación se resumen estas recomendaciones:

A. Recomendaciones diagnósticas:  
1. Los criterios de clasificación

del SAF en adultos, aunque tienen especificidad, pueden carecer de sensibilidad en el SAFp. 2. Se necesitan nuevos criterios de clasificación en el SAFp, que podrían incorporar manifestaciones no trombóticas. 3. Cuando se sospecha un SAFp se deberían realizar los siguientes test: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, y anti-beta-2 glicoproteína 1 IgG e IgM. 4. Se debe realizar cribado de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio en la infancia.

B. Recomendaciones de tratamiento:  
1. En pacientes con LES de inicio en la infancia y AAF se podría considerar el uso de antiagregantes plaquetarios en asociación con hidroxycloquina. 2. Cuando un paciente ha sufrido un episodio de trombosis venosa, la anticoagulación está indicada cuando las manifestaciones están asociadas con los AAF. 3. Cuando un paciente ha sufrido un evento trombótico venoso asociado a positividad persistente de los AAF, está indicada

la anticoagulación a largo plazo. 4. Ante un evento trombótico arterial asociado con positividad persistente de los AAF, está indicada la anticoagulación a largo plazo, asociada o no a antiagregación. 5. Cuando un paciente ha presentado una recurrencia trombótica asociada a positividad mantenida de los AAF, a pesar de anticoagulación oral con INR objetivo entre 2 y 3, se recomienda la anticoagulación con un objetivo de INR de 3-4 o heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica ajustada a niveles de Factor anti-Xa.

C. Recomendaciones para los niños nacidos de madres con SAF: 1. La trombosis perinatal asociada con los AAF es una complicación muy rara en recién nacidos (RN) de madres con AAF. Las tasas de recurrencia son extremadamente bajas y no existen guías uniformes sobre el manejo terapéutico. En general, los RN con ictus isquémico arterial perinatal asociado a AAF no deberían recibir anticoagulación. 2. Los niños nacidos de madres con SAF pueden presentar una mayor

frecuencia de alteraciones del desarrollo neuronal, por lo que debe realizarse una valoración neurológica periódica a largo plazo.

- D. Recomendaciones para el tratamiento del SAF catastrófico pediátrico (SAFcp):
1. En pacientes con SAFcp debe considerarse el tratamiento inmediato combinado con anticoagulantes, esteroides y recambio plasmático, con o sin inmunoglobulinas intravenosas.
  2. En el paciente con SAFcp debe considerarse el empleo de rituximab u otro tratamiento inmunosupresor.
  3. En el SAFcp existen muy escasos datos para recomendar el uso rutinario de tratamiento antiagregante.

## PACIENTES CON SAF, ¿ANTICOAGULACIÓN PARA SIEMPRE?

Comarmond C, Jego P, Veyssier-Belot C, et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017 Jan 1;961203317699285. doi: 10.1177/0961203317699285.

Estudio retrospectivo multicéntrico que valora la recurrencia de eventos trombóticos en 44 pacientes de una media de edad de 43 años (27-56) y duración de la anticoagulación de 21 meses (9-118), a quienes se había suspendido el tratamiento anticoagulante por diversas razones: cambio a aspirina en 15 pacientes, negatividad prolongada de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en 10, complicaciones hemorrágicas en 9 y pobre adherencia terapéutica en 6. Once (25%) pacientes desarrollaron un nuevo evento trombótico, incluyendo tres casos de SAF catastrófico y una muerte tras isquemia de miembros inferiores. La necesidad de tratamiento antihipertensivo en los pacientes que habían suspendido la anticoagulación fue la única variable asociada a la recurrencia de la trombosis (45,5% en pacientes con recurrencia vs 15,2% en pacientes sin recaída,  $p = 0,038$ ). El tratamiento con anticoagulantes orales se reinició en 18 pacientes (40,9%).

### Comentarios

El estudio concluye que el riesgo de

un nuevo evento trombótico en pacientes con SAF que interrumpieron la anticoagulación es elevado, incluso en aquellos que mostraron una negativización prolongada de los AAF. Esta conclusión, sin embargo, no parece tener en cuenta que de los 10 pacientes que suspendieron la anticoagulación por esta razón, es decir, por persistencia de la negatividad de los AAF, solo uno tuvo una recaída trombótica. En este sentido, trabajos previos señalan que la discontinuación de la anticoagulación o de la antiagregación puede ser segura en esta situación (Coloma E et al. *Immunol Res*. 2013;56:358-61. doi: 10.1007/s12026-013-8407-x).

Los autores no encuentran un fenotipo clínico o biológico de SAF en los pacientes que recayeron después de la suspensión de la anticoagulación, encontrando como única variable significativa asociada a la recurrencia trombótica, la necesidad de tratamiento antihipertensivo. Este hallazgo está en concordancia con el hecho de que la hipertensión arterial forma parte de un grupo de variables asociadas a un mayor riesgo trombótico (probablemente arterial), que forman parte del sistema de puntuación de riesgo conocido como GAPSS (Sciascia S et al. *Rheumatology -Oxford*. 2015;54:134-8.)

Por otro lado, el hecho de no encontrar un fenotipo serológico de pacientes con riesgo de recurrencia trombótica pudo deberse a que fueron pocos los casos que recayeron, y ello no permitió obtener conclusiones estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes que tuvieron las recaídas de mayor gravedad (SAF catastrófico, muerte fetal) presentaban triple positividad de AAF, y algo más de la mitad de los pacientes tenían un LES asociado.

Probablemente, la conclusión principal de este estudio, desde el punto de vista práctico, es que trata de poner en valor la conveniencia de mantener la anticoagulación prolongada en los pacientes con SAF, lo que se contrapone a la corriente de consenso actual de indicar tratamientos anticoagulantes cortos (tres meses) en sujetos con enfermedad tromboembólica venosa, bien "provocada" (con

algún factor predisponente o precipitante), o no provocada si se estima que existe un alto riesgo de hemorragia (Nieto JA, Ramírez JC. *Rev Clin Esp*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.012>). Por todo ello, junto a la aplicación de sistemas de puntuación de riesgo trombótico, como el GAPSS, tendría interés consensuar un índice de riesgo hemorrágico aplicable a pacientes con SAF, que podría tener además en consideración el tipo de anticoagulante utilizado (antivitamina K vs ACO de acción directa).

## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO REFRACTARIO: ¿QUÉ HACER?

Mekinian A, Alijotas-Reig A, Carrat F, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmunity Reviews*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.006>.

Estudio retrospectivo multicéntrico abierto realizado en ocho centros europeos que recoge la evolución de la gestación y el tratamiento realizado en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFo) que habían tenido al menos un evento gestacional adverso a pesar del tratamiento convencional con aspirina a baja dosis (AAS) y heparina de bajo peso molecular a dosis de profilaxis (HBPM), y que tuvieron al menos un embarazo con posterioridad.

Se incluyeron a 49 pacientes de edad media de 27 años, de las cuales un 71% tenían un SAFo aislado y el resto un SAFo y trombótico. El anticoagulante lúpico (AL) se observó en el 76% y una triple positividad de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en el 45%. Se produjeron pérdidas fetales en un 71% de los embarazos, con una media de gestación de 11 (8-21) semanas. En las pacientes con embarazos con resultado obstétrico adverso fue más frecuente la presencia de signos o síntomas asociados al SAF pero que no son criterio de clasificación (35% vs. 17%,  $p = 0,09$ ), el antecedente de muerte intraútero (65% vs. 38%,  $p = 0,06$ ) y la presencia de AL (90% vs. 65%,  $p = 0,05$ ),

mientras que el perfil de abortos precoces recurrentes aisladamente fue más frecuente en las gestaciones sin acontecimientos obstétricos adversos (41% vs. 15%,  $p = 0,04$ ). En el análisis univariante, el antecedente de muerte fetal intraútero se asoció a pérdidas gestacionales (odds-ratio 2.51, 95% CI 1.274.96,  $p = 0,008$ ), mientras que una evolución gestacional favorable se relacionó con el antecedente de prematuridad asociado a SAF (odds-ratio 0,13; 95%CI 0,04 0,41,  $p = 0,006$ ), el uso de esteroides durante el embarazo (odds-ratio 0,30, 95% CI 0,11–0,82,  $p = 0,019$ ) y la positividad aislada de anticuerpos anticardiolipina (odds-ratio 0,51; 95% CI 0,26–1,03,  $p = 0,0588$ ). En el análisis multivariante, el antecedente aislado de prematuridad, el uso de

esteroides y la positividad únicamente de anticuerpos anticardiolipina se asociaron con gestaciones con recién nacidos vivos.

### Comentarios

Se trata de la serie que ha incluido más pacientes con SAFO refractario. Sus autores resaltan el hecho de la elevada prevalencia en estas pacientes de la presencia de AL y la triple positividad de los AAF. Respecto a cómo se puede manejar esta situación para mejorar su pronóstico, las pacientes que tomaron esteroides (asociados o no a hidroxiquina) lograron una tasa significativamente superior de gestaciones con recién nacidos vivos. Estos datos están la línea de estudios previos que han observado un pronóstico gestacio-

nal más favorable en mujeres con AAF que tomaban hidroxiquina (Sciascia S et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:273.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.078) o prednisona (10 mg/día durante las primeras 14 semanas del embarazo; Brahmam K et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011;117:6948-51. doi: 10.1182/blood-2011-02-339234). En resumen, la introducción de hidroxiquina y/o prednisona en embarazadas con SAF obstétrico refractario, en particular portadoras de AL o de triple positividad, podría mejorar su pronóstico gestacional.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## COMPARACIÓN DE SB4 (ETANERCEPT BIOSIMILAR) Y ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Emery P, et al. Cartel [THU0150]. EULAR 2016; 8-11 de junio de 2016; Londres, Reino Unido.

Para este ensayo con etanercept se reclutaron 596 pacientes con AR moderada o grave en tratamiento con metotrexato. Fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis semanal de 50 mg de Benepali (SB4 N = 299) o Enbrel (N = 297) administrada por vía subcutánea durante 52 semanas.

Después de 52 semanas, 245 pacientes participaron en el estudio de extensión. 126 pacientes siguieron recibiendo SB4 (SB4 / SB4) y 119 pacientes cambiaron de Enbrel a SB4 (etanercept/SB4). Entre ellos, 119 (94,4%) pacientes de SB4/SB4 y 113 (95,0%) pacientes de etanercept/SB4 completaron el tratamiento de 100 semanas.

En la semana 100, los datos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad se mantuvieron similares entre SB4 / SB4 y etanercept/SB4 con tasas de respuesta ACR20 de 77,9% y 79,1%, respectivamente. No hubo problemas de tratamiento sobrevenidos, como la

pérdida de eficacia, el aumento de los eventos adversos o el aumento de la inmunogenicidad.

### Comentarios

Los resultados de este estudio, publicados en el Congreso EULAR 2016 en Junio de 2016 en Londres, han venido a responder inicialmente, a la pregunta clave del empleo en clínica real de los biosimilares, en este caso, etanercept: tienen un perfil similar de eficacia y seguridad al de su biológico original.

Para ampliar el perfil de eficacia clínica y progresión radiológica, se presentaron en el ACR de noviem-

bre en Washington otros datos adicionales de este trabajo.

## COMPARACIÓN A LARGO PLAZO ENTRE SB4 (ETANERCEPT BIOSIMILAR) Y ETANERCEPT

Paul Emery, Jiří Vencovský, Anna Sylwestrzak et al. ACR Annual Meeting. Abstract 603. Washistong- 2016.

Con metodología parecida a la del anterior artículo, se amplió el estudio de eficacia, medida en el primero a través de respuesta ACR-20. En este se tiene en cuenta además, el puntaje de actividad de la enfermedad basado en 28 articulaciones (DAS28), índice de actividad de enfermedad simplificado (SDAI), índice de actividad clínica de enfermedad (CDAI) e índice de discapacidad (HAQ-DI). La progresión radiográfica se midió a través de la puntuación total compartida modificada.

De los 245 pacientes aleatorizados doble ciego que participaron en el estudio de extensión, 126 pacientes siguieron recibiendo SB4 (SB4/SB4) y 119 pacientes pasaron de ETN a SB4 (ETN / SB4). Resultó que no hubo diferencia en las respuestas ACR entre el grupo que recibió SB4/SB4 y el de ETN/SB4. Las medidas de DAS28, SDAI y CDAI fueron similares entre SB4/SB4 y ETN/SB4 durante el período de extensión.

En la semana 100, una proporción similar de pacientes alcanzó una baja actividad de la enfermedad basándose en DAS28, SDAI o CDAI (49,2 % vs. 54,8 %, 33,3% vs. 38,3 %, 30,9% vs. 40,0 % en SB4 /SB4 y ETN/SB4, respectivamente) y la remisión basada en DAS28, SDAI o CDAI (30,3 % vs. 34,8 %, 30,9 % vs. 33,9 %, 32,5% vs. 28,7 % en SB4/SB4 y ETN/SB4, respectivamente). El resultado medido por HAQ-DI fue también similar entre SB4/SB4 y ETN/SB4 hasta la semana 100. Tampoco hubo diferencias significativas en la progresión radiográfica entre SB4/SB4 y ETN/SB4.

Los autores concluyen que la eficacia a largo plazo incluyendo DAS28, SDAI, CDAI y HAQ-DI no presentó di-

ferencias significativas entre el grupo SB4 / SB4 y el de ETN / SB4 durante el período de extensión. La eficacia se mantuvo después de cambiar de ETN a SB4.

## COMPARANDO SB5 (ADALIMUMAB BIOSIMILAR) CON ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: RESULTADO DEL ESTUDIO DE FASE III

Weinblatt M, et al. Cartel [FRI-0161]. EULAR 2016; 8-11 de junio de 2016; Londres, Reino Unido.

Para el ensayo de adalimumab, 508 pacientes con artritis reumatoide fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir SB5 o Humira (adalimumab) 40 mg cada dos semanas a través de inyección subcutánea.

En la semana 24, 254 pacientes de SB5 continuaron recibiendo SB5 (SB5/SB5), 125 pacientes de Humira fueron trasladados a SB5 (adalimumab/SB5) y 129 pacientes de Humira continuaron recibiendo Humira (adalimumab/adalimumab).

En la semana 52, los perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad se mantuvieron comparables entre SB5/SB5, adalimumab/SB5 y adalimumab/adalimumab, con tasas de respuesta de ACR20 del 76,9 %, 81,1 % y 71,2 %, respectivamente. No hubo problemas de tratamiento emergentes ni inmunogenicidad clínicamente relevante precipitada por cambio. Después de la transición hasta la semana 52, la incidencia de anticuerpos anti-drogas fue de 15,7 % en SB5/SB5, 16,8 % en adalimumab/SB5 y 18,3 % en adalimumab/adalimumab.

### Comentarios

Nos ha parecido importante traer a esta revisión los resultados de estos tres biológicos de empleo habitual para fundamentar la práctica de uso de los biosimilares, pues no siendo diferentes en eficacia, ni en seguridad, a sus originales, suponen un ahorro significativo (aproximadamente un

30 %) para una terapia eficaz, pero que sigue siendo de muy alto coste.

## ASOCIACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO CON MEJORÍA DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

David J. Kreps, Florencia Halperin , Sonali P. Desai et al: Abstract N° 3087. Annual Meeting ACR -2016. Washington.

La obesidad se ha asociado con empeoramiento de los resultados de la AR y aumento de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, pocos estudios longitudinales han investigado si la pérdida de peso puede mejorar la actividad de la enfermedad de la AR. Por eso este artículo plantea la hipótesis de que la pérdida de peso mejora la actividad de la enfermedad RA en la atención clínica de rutina. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo entre los pacientes con AR que cumplieron con los criterios ACR de 1987/2010 en un único centro de 2012 a 2015. Se incluyeron pacientes con al menos dos medidas del Índice de Actividad Clínica (CDAI) e Índice de Masa Corporal (IMC) en visitas de rutina. Se recogieron datos sobre aspectos sociodemográficos, estilo de vida, medicamentos, valores de laboratorio y características de AR en cada visita clínica. Se identificó el peso máximo y mínimo para cada individuo para calcular la variación de peso; así como las medidas CDAI correspondientes en estas visitas para calcular la variación de CDAI.

Definen como pérdida significativa de peso si es  $\geq 5$  kg, y una mejora significativa en la actividad de la enfermedad como  $\geq 5$  puntos de mejora en CDAI (validado como la mínima diferencia clínicamente importante, MCID). Se utilizó la regresión logística para estimar el odds ratio (OR) para la mejora de la actividad de la enfermedad de acuerdo con la pérdida de peso. Se utilizó la regresión lineal para evaluar la asociación entre variación de peso y variación de CDAI.

Se identificaron 178 pacientes con AR para incluir en el estudio. Hubo un total de 854 visitas clínicas, con una mediana de 5 visitas por paciente (rango 2-11) en 1,8 años (IQR 1,3-2,4) de seguimiento. Al inicio del estudio, el 66 % tenía sobrepeso / obesidad, la duración media de la AR fue de 11,9 años (DE 9,5), el 78 % eran seropositivos y la CDAI media fue de 11,6 (SD 9,2), con un 42 % de actividad alta o moderada del CDAI.

Los pacientes con sobrepeso y con pérdida de >5 kg tuvieron tres veces más probabilidades de mejorar la ac-

tividad de la MCID en comparación con los que no perdieron 5 kg (OR 3,03; IC del 95 %: 1,18-7,83). Entre los obesos/sobrepeso al inicio del estudio, por cada kg de peso perdido, el CDAI disminuyó en 1,15 (IC del 95 %: -1,88-0,42;  $p = 0,0026$ ), ajustado por edad, sexo, duración de la AR, tabaquismo, uso de esteroide, estado serológico y tiempo para perder peso. Concluyen los autores que estos resultados sugieren que la pérdida de peso puede estar asociada con la mejora de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Sin embargo,

como es un trabajo retrospectivo y localizado, es necesario realizar otros estudios y en otras poblaciones para confirmar estos resultados.

### Comentarios

La normalización del peso corporal es una intervención terapéutica sobradamente demostrada en muchos otros aspectos de la clínica y de la salud pública. Aunque sea este un estudio retrospectivo, aporta evidencia de que esta medida no farmacológica disminuye la actividad inflamatoria de la AR.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

## AFECTACIÓN MUSCULAR: UN ASPECTO POCO CONOCIDO DE LA ESCLERODERMIA... Y MUY IMPORTANTE

Julie J. Paik, Fredrick M. Wigley, Ami A. Shah, et al. *Arthritis Care & Research*. DOI 10.1002/acr.23291

Un aspecto que ha recibido poca atención en los pacientes con esclerodermia es la afectación muscular. En este artículo los autores analizan si existe una única afectación muscular y la relación de su existencia con la mortalidad. Para ello analizan una serie de 47 pacientes atendidos entre 1990 y 2014 en el Johns Hopkins Scleroderma Center por debilidad proximal con una biopsia muscular disponible. Las biopsias se asignaron a uno de 4 grupos posibles: (1) polimiositis, (2) dermatomiositis, (3) miopatía necrotizante, o (4) miositis inespecífica. Si las muestras no podían clasificarse en estos grupos se desestimaron. Los pacientes con fibrosis como única ma-

nifestación histopatológica, se clasificaron como "miopatía fibrosante". Los pacientes con miopatía de los grupos (1), (2) y (3) se consideraron de forma conjunta como "miopatía inflamatoria". Un 17% (n=8) tuvieron miopatía fibrosante, y 29 una miopatía inflamatoria (15 inespecífica, 9 necrotizante, 2 polimiositis y 2 con dermatomiositis). Los pacientes con la forma fibrosante mostraron fibrosis en el perimisio, entre los fascículos musculares, no hubo inflamación o necrosis acompañante. Los pacientes con la forma fibrosante fueron más jóvenes al inicio de la enfermedad, padecieron una enfermedad difusa con más frecuencia, fueron de raza afroamericana predominantemente y mostraron una menor capacidad vital forzada. Además, la positividad de anti-Scl70 y anti U3-RNP fue más prevalente, y no presentaron anticuerpos específicos de miopatía. En lo que a la miopatía respecta, estos pacientes tenían más debilidad, menores niveles de CK y menor edema en la RMN. Pero el resultado más sorprendente del estudio

es que los pacientes con miopatía fibrosante tuvieron una mortalidad muy superior (62,5% vs. 14,3%) en un plazo corto después de la biopsia ( $0,28 \pm 0,19$  meses), sobre todo por cardiopatía, aunque también por otras complicaciones graves. También destacar que estos enfermos tenían troponina elevada con más frecuencia que los pacientes con miopatía inflamatoria.

En la discusión los autores contemplan la posibilidad de que la miopatía fibrosante sea el resultado de una inflamatoria previa, aunque argumentan por qué no lo creen. También consideran que deben tratarse de forma agresiva, aunque los inmosupresores clásicos no parecen funcionar.

Los autores concluyen que la que la miopatía fibrosante representa un subtipo histológico en pacientes con ES, que los pacientes con este subtipo de miopatía, caracterizada por niveles menores de enzimas musculares elevadas, suelen tener anticuerpos anti-U3-RNP y anti-Scl-70 positivos y una mortalidad superior que aquellos que padecen una forma inflamatoria.

**Comentarios**

A pesar de ser un estudio con una N pequeña creo que es de gran interés. En primer lugar porque llama la atención sobre la importancia de la afectación muscular en los pacientes con ES. En pacientes con datos de su presencia se debe investigar y, en caso de detectarse una forma fibrosante, debe hacerse un estudio cardiológico a fondo. Por otra parte, nuestra idea es que cierto grado de miopatía subyace en la mayoría de los pacientes con ES y puede ser responsable de manifestaciones como el cansancio o la intolerancia al esfuerzo.

### EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA DIFUSA DE INICIO RECIENTE, LOS INMUNODEPRESORES FUNCIONAN: PERO POCO.

Ariane L Herrick, Xiaoyan Pan, Sébastien Peytrignet, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1207-1218

Se trata de un estudio observacional y prospectivo, multicéntrico (European Scleroderma Observational Study – ESOS), en el que se analizó el curso seguido por pacientes afectados de una esclerodermia difusa (ESd) de reciente comienzo (< 3 años después del inicio del engrosamiento cutáneo), según el tratamiento inmunodepresor (ID) elegido por los clínicos que los atendieron: metotrexato (MTX), mico-fenolato (MFM), ciclofosfamida (CF) o ninguno. Se valoró en primer lugar el índice de Rodnan, pero también, como objetivos secundarios, la supervivencia, y la evolución de CVF, DLCO y calidad de vida. Los autores justifican el diseño por la rareza de la enfermedad y la dificultad para hacer un ensayo clínico con este tipo de pacientes y por la bondad de los estudios realizados en condiciones de vida real en enfermedades poco prevalentes, si se utilizan las herramientas estadísticas adecuadas. Las dosis de ID fueron: MTX 20-25 mg/sem; MFM: 1 g/12 h; CF: dosis mínima de 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. mensual durante 12 meses o 1-2 mg/kg/día por v.o. (los pacientes con CF, tras la inducción, siguieron trata-

miento con MTX, MFM o CF). Los pacientes se valoraban cada trimestre

Se reclutaron 326 pacientes en 50 centros: 65 tratados con MTX, 118 con MFM, 87 con CF y 56 sin tratamiento inmunodepresor (este grupo tenía una mayor duración de la enfermedad y más afectación renal). Un 20% de pacientes cambiaron el tratamiento. Se recogieron 35 exitus, 31 atribuibles a la enfermedad; además, se perdieron 42 enfermos, por diferentes motivos.

El cambio medio del índice de Rodnan a los 12 meses fue de -2,9 y a los 24 de -6,7. A los 12 meses hubo un descenso en el índice de Rodnan en todos los grupos: -4,0 (-5,2 a -2,7) en el grupo MTX; -4,1 (-5,3 a -2,9) en el grupo MFM; -3,3 (-4,9 a -1,7) en el grupo CF, y -2,2 (-4,0 a -0,3) en el grupo no tratado; sin que se apreciara diferencia entre grupos.

La CVF mejoró un 7,4% en los pacientes tratados con CF, descendió 2% en los tratados con MTX, aumento un 3,2% en los tratados con MFM y un 4,0% en los que no recibieron ningún ID. La calidad de vida no difirió entre grupos. A los 24 meses se apreció peor supervivencia en el grupo no tratado (84,0%; vs. 94,1% en el grupo MTX, 90,1% en el grupo CF o 88,8% en el grupo MFM).

Los autores concluyen que, a pesar de las limitaciones del estudio, tiene la bondad de los estudios realizados en condiciones de práctica clínica y que aporta datos sobre el pobre efecto de los fármacos de que disponemos y que, en todo caso, la CF parece el fármaco más efectivo en la afectación pulmonar.

**Comentarios**

Creo que los estudios realizados en condiciones de vida real algún día serán los preferidos por los clínicos porque los ensayos clínicos tienen muchas limitaciones para trasladarlos a la práctica. Por eso este estudio me parece tan interesante. También me lo parece porque reafirma el sentimiento de lo pobre de nuestro arsenal terapéutico para controlar esta enfermedad, sobre todo cuando arremete con toda su fuerza.

Es fundamental seguir progresando en el desarrollo de nuevos tratamien-

tos y utilizar los que tenemos de la forma más sensata posible.

### TIOSULFATO EN EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Arthur Mageau, Vincent Guignon, Voa Ratzimbasafy et al. *Joint Bone Spine* 84 (2017) 341-344

La calcinosis tumoral es una complicación de varias enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente el lupus, la dermatomiositis y la esclerodermia. Como todos sabemos, en ocasiones es la fuente de ulceraciones e infecciones y afecta notablemente a la calidad de vida. En la literatura se recoge la utilidad del tratamiento con diferentes fármacos: antagonistas del calcio, anticoagulantes, bifosfonatos, probenecid, colchicina, rituximab o anti-TNF. Recientemente se ha descrito la posible utilidad de tiosulfato sódico que se utiliza en el tratamiento de la calcifilaxis asociada a insuficiencia renal avanzada. Los autores de este artículo relatan su experiencia en el tratamiento de la calcinosis con tiosulfato sódico i.v. (TS) en 4 pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (1 LES, 1 ES, 1 DM y 1 DM juvenil).

El primer caso, una enferma diagnosticada de un CREST, fue tratada con TS después de haber fracasado otros tratamientos convencionales. Se administraron 6 ciclos mensuales de TS (20 g/día, durante 5 días). También se hizo administración simultánea de TS percutáneo diario. Al cabo de 6 meses se decidió interrumpir el tratamiento por ineficacia. El segundo caso fue una enferma con calcinosis asociada a DM. Se trató con infusiones i.v. de 20 g/día durante 5 días consecutivos, cada mes, asociado a tiosulfato tópico y oral (1,5 g en comprimidos de 500 mg preparados por la farmacia del hospital). Al cabo de 6 meses no se había obtenido ningún resultado, por lo que se aumentó la dosis de TS i.v. (20 g/día cada 2 días). La paciente mejoró en cuanto a la sintomatología, aunque en la TC no hubo

cambios en el tamaño de las lesiones. Al suspender la administración, reaparecieron los síntomas, por lo que se reintrodujo en una dosis más baja (5 días en semana), con respuesta clínica aceptable. El tercer caso fue una enferma con LES en insuficiencia renal terminal, que fue tratada con TS i.v. (5 días al mes), con TS v.o. (2 g/día, entre cada ciclo de TS i.v.). Se obtuvo mejoría clínica notable, pero no en las pruebas de imagen, pudiendo pasarse a administración de TS i.v. cada 6 semanas. El 4º caso fue un chico de 11 años con una DM juvenil, tratado con una dosis elevada de TS i.v. (17 g/día), que se redujo a 17

g después de un mes de tratamiento con notable mejoría. Debido a la presencia de vómitos y diarreas se pasó a TS v.o. (3 g/día) que fue inefectiva al cabo de 6 meses.

Los autores discuten las posibles causas para explicar la ausencia de eficacia del tratamiento. Respecto a la v.o. piensan que la biodisponibilidad es muy baja (6,6%). En cuanto a la administración i.v. piensan que la forma más adecuada sería administrarla cada 48 h. Aunque especulan con varios mecanismos de actuación, ninguno está demostrado que sea el que funciona. Destacar que el tratamiento fue bien tolerado en general.

## Comentarios

Los tratamientos clásicos de la calcinosis, recogidos en las diferentes guías de práctica clínica sabemos que NO funcionan. Los casos publicados con buenos resultados con tiosulfato han supuesto una esperanza. Pero, como pasa muchas veces con los casos aislados con buenos resultados, seguramente tienen el sesgo de la publicación de resultados positivos. Nosotros lo hemos utilizado en 3 pacientes, tanto por vía i.v. como en administración local (tópica e inyectada), sin resultados. Habrá que seguir esperando.

# INMUNOLOGÍA



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

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## CLASIFICACIÓN DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS MEDIANTE UN AUTOANTICUERPO anti MX1

Hamano Y et al. Sci Rep 7:43201 / doi:10.1038/srep432

La neumonía intersticial fibrosante idiopática crónica (IIP) incluye dos tipos, difíciles de distinguir en el momento del diagnóstico: la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), progresiva y resistente a esteroides con una mediana de supervivencia de 2-3 años, y la neumonía intersticial idiopática inespecífica (INSIP), enfermedad autoinmune no progresiva y que responde a esteroides. Por otra parte, se ha acuñado el término neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF) que incluye IIP con rasgos autoinmunes pero sin criterios establecidos de colagenosis.

Con el objeto de encontrar autoanticuerpos específicos de INSIP que puedan servir de biomarcadores que permitan distinguirla de otras formas de IIP, los autores han diseñado tres estudios independientes:

1. Cohorte de "descubrimiento". Su objetivo es identificar autoanticuerpos específicos para las enfermedades inflamatorias pulmonares (IPF, INSIP, y sarcoidosis). Se utilizaron arrays que incluyen más de 8000 proteínas seleccionadas al azar en el genoma humano. Enfermos con proteinosis alveolar autoinmune (causada por anticuerpos anti-GM-CSF) sirvieron como controles positivos. Se observó que el perfil de reactividad era diferente en cada una de las enfermedades estudiadas. Un análisis de enriquecimiento de rutas específicas KEGG (KEGG pathways) reveló que los perfiles de rutas asociados respectivamente a cada enfermedad no se solapan. Esto sugiere, por

una parte, que las respuestas fisiológicas son específicas para cada una de las enfermedades, y por otra, que IPF e INSIP son entidades serológicamente diferentes.

2. Estudio transversal para caracterizar pacientes IIP antiMX1+. Sobre 114 enfermos IIP se determinó anti-MX1 y antisintetasa (presentes en un 10% de IIP) mediante ELISA. Los anti-MX1 a título elevado fueron detectados en cerca del 20% de enfermos, todos pertenecientes al grupo no-IPF; se asocian a género femenino y a un patrón TACAR característico de INSIP (ausencia de predominio de lesiones pulmo-

- nares en zona inferior y periférica).
3. Caso control anidado para elucidar el pronóstico de los enfermos con IIP anti-MX1+. El pronóstico de los enfermos no-IPF con anti-MX1 es mejor que el de los no-IPF sin el anticuerpo, tras ajustar con el índice ILD-GAP que tiene en cuenta género, edad y rasgos fisiológicos.

### Comentarios

Este estudio se enmarca en la estrategia de buscar firmas de biomarcadores que identifiquen grupos homogéneos de enfermos con patogenia molecular definida, que permita realizar un diagnóstico diferencial temprano y preciso, y enfocar específicamente un tratamiento. Es la primera vez que se ha empleado la secuencia de análisis mediante arrays de proteínas y posterior estudio bioinformático sobre rutas KEGG en enfermedades inflamatorias pulmonares. La asociación descrita entre INSIP y anti-MX1 y antisintetisas (mutuamente excluyentes, y en conjunto positivas en el 20-35% de IIP) permite identificar un subgrupo de enfermos IIP con un fenotipo homogéneo que se asocia a un autoanticuerpo específico, expandiendo así la definición de autoinmunidad en IIP. Estos anticuerpos podrían evitar el riesgo de biopsia pulmonar, necesaria en la actualidad para el diagnóstico diferencial de los enfermos no-IPF.

Infecciones virales y respuestas IFN tipo I están implicadas en la patogenia de la neumonía intersticial. Tanto MX1 como MDA5 (diana antigénica en dermatomiositis amiofáptica con neumonía intersticial rápidamente progresiva) son proteínas antivirales inducibles por interferón tipo I que están relacionadas con fenómenos autoinmunes pulmonares. Pero no existe correlación entre expresión de anti-MX1 y la producción de autoanticuerpos, por lo que la relación de MX1 con fenómenos autoinmunes aún no está definida.

### ANTICUERPOS anti-RNPC3: UN MARCADOR DE ESCLERODERMIA ASOCIADA A CÁNCER

Shah, AA et al. Arthritis & Rheumatology DOI 10.1002/art.40065

Además de pacientes con autoanticuerpos anti polimerasa (POL) hay otros subgrupos de pacientes en los que los primeros signos clínicos de esclerodermia se asocian a neoplasia. Son positivos para ANA pero negativos para los tres autoanticuerpos más comunes: anti-centrómero-CENP, anti-topoisomerasa 1-TOPO, y anti-polimerasa-POL (enfermos "CTP-").

Los autores habían identificado previamente autoanticuerpos anti-RNPC3 en un 25% de pacientes con esclerodermia CTP- y cáncer, en los que el intervalo entre la aparición de ambas enfermedades es pequeño ( $\leq 5$  años) que ya habían sido descritos previamente en esclerodermia con una prevalencia del 3,2%. Esta proteína de 65 Kd participa en la eliminación de intrones tipo U12 de pre-mRNA.

Los autores se han planteado confirmar si estos anticuerpos se asocian a un intervalo corto entre el diagnóstico de cáncer y el inicio de la esclerodermia en una muestra grande de pacientes, y comparar la prevalencia de los mismos en pacientes CTP- con o sin cáncer para determinar si pueden ser marcadores de riesgo de cáncer en general.

Sobre 318 enfermos de esclerodermia (definida por los criterios ACR, o con al menos tres criterios de CREST) con cáncer, con una muestra sérica disponible y con reactividad frente a un solo autoanticuerpo, se determinaron los anticuerpos anti-TOPO, -POL, y -CENP A/B con un ELISA comercial y los anti-RNPC3 mediante inmunoprecipitación. También se determinaron los anti-RNPC3 en controles sanos y pacientes con otras entidades. Para el análisis se subdividieron los pacientes en 5 categorías, según su reactividad: anti-POL, anti-TOPO, anti-CENP, anti-RNPC3, y negativos para todos ellos (CTPR-).

Un 22,0% de los pacientes fueron anti-POL+, 17,0% anti-TOPO+, 30,2% anti-CENP+, 3,8% anti-RNPC3+ y 27,0% CTPR-. Todos los controles fueron anti-RNPC3+. En relación con el resto de subgrupos, los pacientes anti-RNPC3+ (todas mujeres) muestran un menor intervalo cáncer-esclerodermia (mediana 0,9 años), similar

al de pacientes anti-POL+ (mediana 1,0 años). Ambos anticuerpos se asocian a un fenotipo más agresivo, un riesgo triplicado de cáncer en menos de dos años desde el inicio de la esclerodermia (anti-RNPC3+: OR 3,57, anti-POL+: OR 3,72), una edad media de inicio de la esclerodermia superior a los 50 años y un menor tiempo de presentación para evaluación clínica. Por otra parte, los pacientes anti-RNPC3+ tienen una neumopatía intersticial restrictiva, manifestaciones clínicas más graves y un peor pronóstico (mediana de supervivencia: 9 años frente a  $>20$  años en los otros subgrupos).

No se apreciaron diferencias significativas en la prevalencia de anti-RNPC3 entre pacientes con esclerodermia anti-CTP- con o sin cáncer. Tampoco se detectó ninguna diferencia clínica entre pacientes anti-RNPC3+ con cáncer y sin él.

### Comentarios

La presencia de anti-RNPC3 identifica un grupo de enfermos con riesgo aumentado de cáncer en el momento de aparición de las primeras manifestaciones de esclerodermia. La aparición de estos anticuerpos en el contexto de una esclerodermia proporciona una oportunidad para una detección temprana del cáncer mediante un cribado dirigido; por ejemplo, en estos enfermos una mamografía resulta crucial ya que la mitad de los cánceres entre los enfermos RNPC3+ son de mama. Por otra parte, los anti-RNPC3 son específicos de esclerodermia por lo que estos anticuerpos no son biomarcadores generales de cáncer.

Los resultados de este trabajo sugieren la posibilidad de que en este grupo de enfermos la esclerodermia esté inducida por el cáncer y apoyan un modelo en el que la mutación de un autoantígeno en células tumorales dispara el desarrollo de respuestas inmunes antitumorales que dan lugar a autoinmunidad; para demostrar el mecanismo paraneoplásico de la esclerodermia en enfermos anti-RNPC3+ se necesitará realizar estudios de alteración genética o postraduccional del RNPC3 en el tejido tumoral.

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez<sup>1</sup>

Paloma Rivera de Zea<sup>1</sup>

Miguel Cordero Coma<sup>2</sup>

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

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

## DESCRIPCIÓN Y PREVALENCIA DE ESPONDILOARTRITIS EN PACIENTES CON UVEÍTIS ANTERIOR

Juanola X., Loza Santamaría E., Cordero-Coma M. *Ophthalmology* 2016;123: 1632-1636.

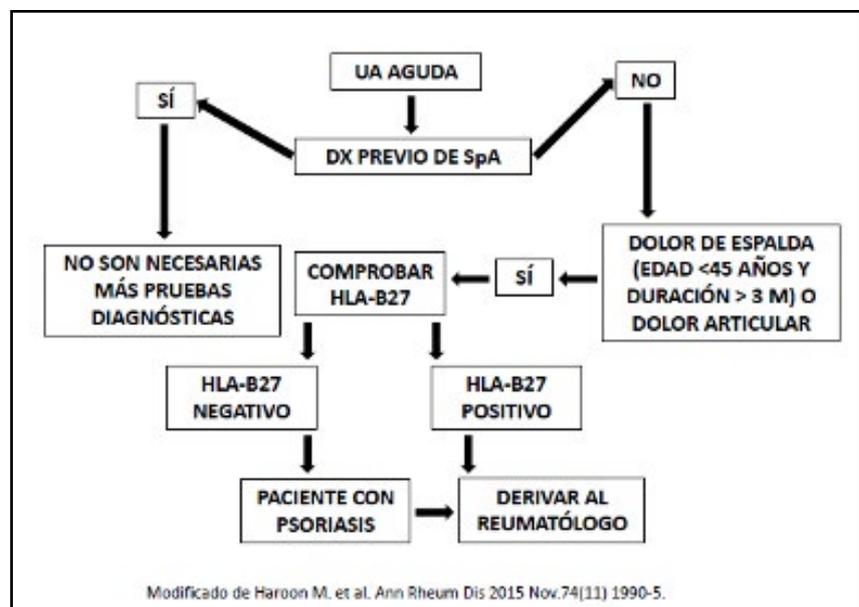
Los autores de este trabajo tratan de describir y analizar la prevalencia de espondiloartritis (SpA) en pacientes con uveítis anterior (UA), según los datos extraídos del proyecto SENTINEL (estudio prospectivo, multicéntrico e interdisciplinar llevado a cabo por el grupo de trabajo de espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología). En total, fueron incluidos 798 pacientes con UA no infecciosa, HLA-B27 positivos con uno o más brotes de UA o HLA-B27 negativos, con más de un episodio de UA, separados al menos tres meses entre ellos. Se excluyeron los pacientes previamente diagnosticados de espondiloartritis. Todos los pacientes fueron evaluados por un oftalmólogo (al inicio y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento) y por un reumatólogo al inicio y a los 12 meses. Del total de pacientes, el 59% eran varones, con una edad media de 45 años; el 60% eran HLA-B27 positivo. El 50,2% de los pacientes presentaban una espondiloartritis axial, y el 17,5% periférica, según los criterios ASAS. Los pacientes con UA y HLA-B27 positivo, fueron diagnosticados con mayor frecuencia de espondiloartritis axial (69,8 vs. 27,3%,  $p < 0.0001$ ) y periférica (21,9% vs. 11,1%,  $p < 0.0001$ ) que los HLA-B27 negativo. Los autores no encontraron diferencias relevantes entre grupos en cuanto a las variables oftalmológicas estudiadas (mejor agudeza visual corregida, presión intraocular, biomicroscopía

y fondo de ojo, evaluación de cataratas según "Lens Opacities Classification System III", tomografía óptica de coherencia evaluando el grosor retiniano central, la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina).

### Comentarios

Se trata de la mayor cohorte de pacientes con UA que ha sido estudiada sistemáticamente para ver su relación con la espondiloartritis. Como ya se ha demostrado previamente, los pacientes con UA asociada a HLA-B27 positivo, tienen una patología más grave, presentan más complicaciones oculares y tienen un peor pronóstico, comparados con los HLA-B27 negativos, de ahí que como criterios de inclusión, los autores consideraran cualquier paciente con UA clínicamente significativa, si éste era HLA-B27 positivo, pero fueran necesarios al menos dos episodios de UA en los pacientes HLA-B27 negativos. En general, nos parece que es un estudio bien dise-

ñado, aunque no pueden descartarse algunos sesgos de selección, dado que sólo fueron incluidos en él los pacientes que voluntariamente aceptaban. Tanto los resultados de este estudio como los de otros trabajos publicados, demuestran que aún hoy, la espondiloartritis es una patología infradiagnosticada, y dada la importancia del diagnóstico precoz para el pronóstico de la enfermedad, son necesarios mayores esfuerzos para ello. Por tanto, y siguiendo recomendaciones publicadas previamente, en general podríamos recomendar a los oftalmólogos derivar a los pacientes con UA no infecciosa al reumatólogo en los casos que no presenten diagnóstico previo de espondiloartritis, si son menores de 45 años y refieren dolor de espalda de más de tres meses de evolución, o dolor de articulaciones que haya precisado de alguna consulta previa al médico de familia, y que presenten HLA-B27 positivo, o psoriasis, aunque en este caso el HLA-B27 sea negativo.



# SARCOIDOSIS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>  
Roció González León<sup>1,2</sup>  
Julio Sánchez Román<sup>1</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS

Prasse A. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 565-74.

Traemos a esta sección tres artículos dedicados a sarcoidosis (SD) con diferentes enfoques. Los dos últimos se refieren a aspectos muy concretos: la afectación neurológica en la SD, y nuevas posibles dianas en su tratamiento, respectivamente. El primero, que comentamos a continuación es, por el contrario, muy general ¿Es razonable dedicar nuestra atención, una vez más en Cuadernos, a un trabajo de esta naturaleza? Nuestra opinión es que sí. Su autora, la doctora Antje Prasse, del Departamento de Neumología de la Universidad de Hannover (Alemania) es una renombrada investigadora experta en patología intersticial pulmonar y, muy especialmente en SD.

Su trabajo es una interesante y detallada actualización basada en una búsqueda selectiva de las publicaciones aparecidas en Pub-Med, relativas a SD, a partir de 1960. Los puntos clave del trabajo, que pone al día, los define como respuestas a las siguientes preguntas: a) cómo se diagnostica la SD, b) cómo se tratan las manifestaciones de los órganos afectados, c) qué pruebas se emplean para controlar el curso de la enfermedad, y, d) cuál el papel de dichas pruebas en la monitorización del tratamiento. Naturalmente dedica una sección a la actualización del tratamiento. El trabajo se acompaña de unos esquemas y tablas

muy útiles (algoritmo diagnóstico, diagnóstico diferencial, manifestaciones de la enfermedad clasificadas por órganos, pruebas diagnósticas indicadas para valoración de distintos órganos), así como unas pocas pero interesantes ilustraciones. Por último, aporta un material suplementario constituido por una cuidada bibliografía puesta al día y un test de autoevaluación (este trabajo forma parte de un programa de Educación Médica Continua).

### Comentarios

Más que analizar y sintetizar el trabajo, recomendamos su lectura íntegra (es de libre acceso en internet): <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=181148>

## NEUROSARCOIDOSIS

Ibitoye, RT, Wilkins A, Scolding NJ. *J Neurol* 2017; 264: 1023-8

El trabajo que comentamos, realizado por autores pertenecientes a al Departamento de Neurología del Southmead Hospital y al Instituto de Neurociencias Clínicas de la Universidad de Bristol, constituye una interesante revisión y puesta al día de la afectación neurológica en la sarcoidosis (SD). Comienzan analizando las características epidemiológicas del proceso para pasar a considerar a continuación los aspectos diagnósticos. En primer lugar, cuándo se debe sospechar neurosarcoidosis (NS) tanto en pacientes con SD ya conocida como

en aquellos otros, con SD aún no conocida, con sintomatología neurológica de comienzo sugerente de NS una vez han sido excluidas sus causas más comunes.

Analizan a continuación la sistemática más adecuada para la confirmación del diagnóstico de NS (estudios de imagen cerebral y análisis de líquido céfalo-raquídeo, evidencia de la enfermedad mediante biopsia fuera del sistema nervioso, estudio de imagen pulmonar, desde radiología convencional a gammagrafía con galio o PET-TC) haciendo alusión a diferentes sistemas de criterios diagnósticos (como los propuestos por Zajicek o por Marangoni). Una práctica tabla sintetiza las posibles variantes de NS y sus características fundamentales.

El tratamiento de los pacientes sintomático consiste inicialmente en glucocorticoides y, cuando está clínicamente indicado, añadiendo otros inmunosupresores (hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida o metotrexate) En los casos refractarios puede considerarse la utilización de agentes anti-TNF $\alpha$  (infliximab y adalimumab; no existe experiencia, según los autores, con etanercept en NS). Dan un toque de atención acerca de la posibilidad paradójica de desarrollo de SD (o "sarcoidosis-like") en pacientes tratados con anti-TNF que, curiosamente, está relacionada, en la mayoría de casos comunicados, con etanercept.

### Comentarios

La SD es una causa infrecuente pero muy importante de afecta-

ción neurológica. No obstante, en pacientes con SD, la participación del sistema nervioso es bastante frecuente: Se ha comunicado un rango de 1 a 16 % entre distintas series. En una revisión acerca de participación neuromuscular de nuestra propia casuística d SD, integrada por un centenar de pacientes, realizada en 2006, detectamos una frecuencia de NS, como manifestaciones de comienzo, sólo en un 3,2 % de los casos (la afectación muscular, como forma de debut de SD, la registramos en un 2,1 %). Porcentaje que, en total, ascendió hasta un 26,3 % a lo largo del curso de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes fueron las relativas a pares craneales (II, VII, VIII, X y XII) en un 36 %, compresión del nervio mediano en el túnel carpiano, en el 16 %, miopatía en el 16 %, psicosis en el 12 %, polineuropatía en 8 %, y, con mucha menor frecuencia, disautonomía con hipotensión ortostática, encefalopatía desmielinizante o encefalopatía hipercalcémica: cada uno de ellos con una frecuencia de 4%. (González León R, Garrido Rasco R, García Hernández. *Rev Clin Esp* 2006; 206 [num ext 1]: 164). Consideramos que el trabajo de Ibitoye et al es de un gran interés didáctico por lo que aconsejamos firmemente una lectura detenida: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413520/>

## NUEVAS DIANAS MOLECULARES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS

Jared Chiarchiaro J, Chen BB, Gibson KF. New molecular targets for the treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 515-21

Los autores, pertenecientes al Center for Interstitial Lung Disease, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (Pensilvania, E.E.U.U.) se proponen con este trabajo analizar nuevas op-

ciones terapéuticas en pacientes con sarcoidosis (SD). Afirman que la mortalidad y la morbilidad de la SD están aumentando en su país a pesar del empleo generalizado de tratamiento antiinflamatorio que, como contrapartida, presenta numerosos y serios efectos adversos y no está claro que modifique, a largo plazo, el curso de la enfermedad. Estos hechos obligan a plantearse nuevos esfuerzos para lograr una mayor eficacia terapéutica. En esta revisión valoran las nuevas terapias dirigidas a las vías inflamatorias específicas en otras enfermedades (tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o psoriasis) que son similares a las vías inmunopatogénicas más relevantes en la SD y que, por lo tanto, pueden representar nuevos tratamientos potenciales también en este proceso, muy especialmente en los pacientes con enfermedad crónica progresiva o con curso remitente-recidivante, la mayoría de los cuales evolucionan a daño terminal orgánico grave a pesar de inmunosupresión crónica. No obstante, como señalan los autores, existe muy poco acuerdo entre los distintos expertos para elegir cuál es la estrategia de inmunosupresión más adecuada.

Los autores revisan la información existente acerca de la eficacia (muy limitada en su opinión) de glucocorticoides, inmunosupresores “clásicos” y agentes anti-TNF $\alpha$  (analizando detalladamente sus efectos moleculares en los pacientes con SD). Recientes investigaciones acerca de la inmunopatogénesis de la SD han puesto de manifiesto la evidencia de activación de linfocitos T, llevando a la activación de las cascadas inflamatorias relacionadas con la activación de linfocitos Th1 y Th17. Terapias dirigidas frente a la activación de linfocitos T y a la vía de activación de Th1 (como los inhibidores de interleuquina-6), a mediadores de las vías de Th17 (como Secukinumab efectivo en psoriasis y en estudio para artritis reumatoide) o IL-12/IL-23P40 (como STA 5326, investigado en enfermedad

de Crohn y en artritis reumatoide, o como Tildrakizumab, valorado en psoriasis) u otras, han sido aprobados por la FDA o están bajo investigación para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades inflamatorias autoinmunes, pero no se han estudiado en SD. Otras opciones posibles serían la actuación frente a proteínquinas activadas por mitógeno p38 (con BIRB 796 y Semapimod, en investigación en enfermedad de Crohn) o frente al sistema ubiquitina-proteosoma (como Bortezomib, Carfilzomib o Ixazomib que, aunque están aprobados solamente para tratamiento de mieloma múltiple, se han iniciado estudios acerca de su eficacia en enfermedades inflamatorias.

## Comentarios

Recordemos que el empleo de antipalúdicos, numerosos inmunosupresores “clásicos” o determinados agentes biológicos, fue ideado inicialmente para procesos absolutamente diferentes de las enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias. Su empleo para estas se basó en la mayoría de los casos en observaciones clínicas. El trabajo que comentamos es muy interesante. Además de analizar en detalle las diferentes vías de activación inflamatoria en la SD, abre novedosas posibilidades de actuar sobre ella mediante agentes para los que se ha comprobado una gran eficacia en otros procesos (neoplásicos o inflamatorios) que comparten mecanismos patogénicos coincidentes en muchos aspectos con los de la SD. Esta estrategia de ampliación del espectro terapéutico de determinados agentes (“mimetismo terapéutico” podríamos llamarlo), basada en un mejor conocimiento (“preclínico” incluso) de las coincidencias existentes en muchos aspectos de la fisiopatología en diferentes enfermedades (neoplásicas, autoinflamatorias, autoinmunes...) es muy prometedor. El trabajo que comentamos merece ser tomado en consideración: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5152532/pdf/nihms834371.pdf>

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>  
Roció González León<sup>1,2</sup>  
Julio Sánchez Román<sup>1</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.<sup>2</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE PACIENTES CON MIOSITIS Y POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS anti-MDA5

Yoshiyuki A, Masakazu M, Kurisu T et al.  
Rheumatology (Oxford). 2017 May 11. DOI:  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex188>.

En los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) se comprueba con gran frecuencia la positividad de determinados autoanticuerpos. Según la especificidad de esta asociación, se pueden clasificar como **anticuerpos asociados a MII** (AAM), que se detectan también en otros procesos autoinmunes diferentes de MII (como los anti-Ro, anti-La, anti-PM-Scl o anti-RNP) o como anticuerpos específicos de miositis (AEM), tales como el grupo de los anticuerpos anti-sintetasa (AAS), anti-partícula reconocedora de señal (SRP), anti-factor intermediario transcripcional-1 (TIF1 o anti-155/140), anti proteína de la matriz nuclear-2 (anti-NXP-2) o anti-Mi2. Estos anticuerpos, tienen la particularidad de asociarse a determinados fenotipos dentro del espectro clínico de las MII. Sato, en 2005, definió un grupo de pacientes con una forma de dermatomiositis (DM) clínicamente “amiopática” (DCAM), es decir, con manifestaciones cutáneas típicas pero sin participación muscular, que se asociaba a una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de curso muy grave y resistente al tratamiento, y a positividad de un marcador específico: los anticuerpos anti-MDA5 (me-

lanoma differentiation-associated protein 5; conocidos originalmente como anti-CADM-140), cuadro denominado actualmente síndrome dermato-pulmonar (SDP). Es muy escaso el número de referencias a casos publicados en España: solo conocemos 10 en total, los 8 publicados por Labrador-Horrillo et al (J Immunol Res. 2014;2014:290797. doi: 10.1155/2014/290797) y dos por Pretel Rodríguez (Rev Clin Esp. 2014;214: 990). Recientemente hemos atendido a dos pacientes con SDP; nos ha parecido oportuno comentar algunos trabajos en relación con este síndrome.

En este trabajo se analiza, sobre población japonesa y retrospectivamente, un grupo de 105 pacientes nuevamente diagnosticados (entre 2008 y 2016) de polimiositis/dermatomiositis (PM/DM) con intención de valorar cambios en los títulos de anticuerpos anti-MDA5 (ELISA; MESACUP anti-MDA5 test), en aquellos en los que fueron positivos, y su relación con manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y mortalidad. El seguimiento fue de 40 meses (rango de 1 a 108).

Observaron que aquellos con positividad de anti-MDA5 (24 pacientes; 22,9 %) presentaron, con respecto a los negativos, mayor frecuencia de dermatitis (100 vs. 46%, p <0.01), DCAM (42 vs. 5 %, p <0.01), EPI (100 vs. 74 %, p <0.01) y EPI rápidamente progresiva (EPI-RP; 71 vs. 6%, p <0.01). Mencionan los autores un metanálisis previo en el que se establece que la sensibilidad y especificidad de los anti-MDA5, para EPI-RP, fueron 77% y 86% respectivamente.

En los pacientes positivos (respecto a negativos), se comprobaron niveles medios significativamente mayores de ferritina sérica (1143 vs. 469 ng/dl, p=0,02) y significativamente menores de creatinquinasa (CK; 912 vs. 3803 UI/L, p <0,01) y aldolasa (ALD; 12 vs. 45 UI/L p <0,01), lo que indica una mayor frecuencia de DCAM en ellos, y una frecuencia significativamente menor de positividad de ANAs. ( $\geq 1/160$ ; 17 vs 37 %, p = 0,04) y de positividad de patrón anticitoplásmico ( $\geq 1/20$  vs. 47 %, p = 0,045). La supervivencia fue también significativamente menor en los pacientes positivos para anti-MDA5 (67 vs. 99 meses, p <0,01) y, en ellos, la utilización de tratamiento inmunosupresor combinado (50 % vs. 0, p <0,01), de mayores dosis de glucocorticoides (GCC) al inicio (52 vs. 45 mg/día, p = 0,04) y de pulsos de GCC (63 vs. 37%, p = 0,03) fue también más frecuente, consecuentemente con su mayor gravedad. El 71% de los pacientes positivos para anti-MDA5 con EPI-RP recibió tratamiento combinado con altas dosis de GCC, inhibidores de calcineurina (ICN) y ciclofosfamida (CFF) intravenosa (régimen que había resultado eficaz en estudios previos) con lo que se logró una supervivencia del 71%.

## Comentarios

En trabajos previos, el título de anti-MDA5 descendió significativamente en los pacientes que presentaron una buena respuesta al tratamiento. En el trabajo que comentamos, se comprobó este descenso, tras dos meses de tratamiento, en la mayoría

de los pacientes (tanto en supervivientes como en casos fatales) pero no se observaron diferencias significativas para dicho descenso entre ambos grupos a más largo plazo; en algunos pacientes en remisión persistieron títulos altos de anti-MDA5. Por todo ello, los autores de este trabajo concluyen que este marcador, indudablemente eficaz para el diagnóstico, no está claro que sea de utilidad clínica para monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque este punto consideran que debe ser reevaluado en series más amplias. De hecho, se contradice, por ejemplo, con lo observado en el trabajo que publicaron, también este mismo año, Matsushita et al (Br J of Dermatol 2017;176:395-402): estos autores encuentran una buena correlación entre título de anticuerpos y evolución del proceso.

### OTRO PUNTO DE VISTA: DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS CLÍNICAMENTE AMIOPÁTICA (DCAM) Y ENFERMEDAD PULMONAR INTER- STICIAL, EN RELACIÓN CON PRESENCIA O NO DE ANTICUERPOS anti-MDA5

Ikeda S, Arita M, Mitsunori Morita M et al.  
BMC Pulmonary Medicine 2015; 15:159. DOI  
10.1186/s12890-015-0154-4.

El propósito de este trabajo es analizar las diferencias que confiere la positividad de anti-MDA5 en pacientes que presenten concomitantemente DCAM y EPI, desde el punto de vista clínico y de su pronóstico, en una serie de 16 pacientes estudiados en el Kurashiki Central Hospital, de Oyakama (Japón) entre 2005 y 2014.

Los anti-MDA5 fueron positivos en 10 (63% de los pacientes). Los niveles séricos de Krebs von den Lungen-6 (KL-6; glucoproteína expresada en los neumocitos alveolares tipo II dañados o en regeneración), y de proteína surfactante D (SP-D;

proteínas hidrofílicas de bajo peso molecular pertenecientes a la superfamilia de la lectina tipo C y producidas por los neumocitos tipo II y las células claras), ambos considerados marcadores de actividad de EPI, en la primera visita eran significativamente más bajos en pacientes positivos que en negativos mientras que los niveles de aspartato aminotransferasa (AST),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa ( $\gamma$ -GTP), y el cociente CD4+/CD8+ en el fluido de lavado broncoalveolar eran significativamente mayores en los positivos. La presencia de opacidades lineares o subpleurales en vidrio deslustrado era predominante en los positivos mientras que las consolidaciones peribroncovasculares lo eran en los negativos.

Las tasas de supervivencia fueron significativamente inferiores en los positivos ( $p = 0,0252$ ) con un total de 6 fallecimientos en la serie, dentro de los primeros 92 días tras la visita inicial, a pesar de tratamiento intensivo combinado con GCC, CFF y ciclosporina (que fue el tratamiento inicial en ambos grupos, positivo y negativo: 78 y 83 %, respectivamente).

Los autores especulan con que, dado que MDA5 juega un importante papel en la defensa innata frente a los virus, la producción de anticuerpos anti-MDA5 sería un fenómeno secundario durante una infección vírica que se asociaría con el inicio de DCAM-EPI.

### Comentarios

Son interesante las interpretaciones que hacen los autores de las modificaciones en los marcadores de actividad (algunas de ellas sorprendentes, como los menores niveles de los KL-6 y de SP-D en seropositivos, mayores por el contrario en aquellos que presentaron una evolución menos grave).

A la vista de sus resultados, que establecen una clara diferencia (clínica, radiológica, en los resultados analíticos y en la supervivencia de uno y otro grupo (con positividad y negatividad de anticuerpos anti-MDA%), proponen que deben considerarse como dos entidades distintas.

Aunque sus argumentos merecen consideración, sería necesario profundizar en este aspecto con series de pacientes más numerosas.

### DERMATOMIOSITIS CLÍNICAMENTE AMIOPÁTICA (DCAM) Y ENFERMEDAD PULMONAR INTER- STICIAL (EPI) ASOCIADA A ANTICUERPOS anti-MDA5.

### ¿DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS?

(Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S. Arthritis Care Res 2016; 68: 689-9. DOI 10.1002/acr.22728).

En estudios asiáticos se comprobó que la positividad de anticuerpos anti-MDA5 en pacientes con DCAM se asocia con el desarrollo de EPI rápidamente progresiva (EPI-RP). En este estudio (en el que interviene Sato, el descubridor de esta asociación), se investiga si esta circunstancia se comprueba también en población estadounidense.

Se identificaron 61 pacientes con DCAM procedentes de la base de datos de miositis de la Universidad de Pittsburgh y se compararon (1:1, emparejados por edad y sexo) con 61 pacientes con DM clásica ("miopática", podríamos decir).

Entre ambas cohortes (DCAM y DM), fue similar la frecuencia de positividad para anti-MDA5 (13,1% vs. 13,1%,  $p=1$ ), EPI (31% vs. 26,2%,  $p = 0,55$ ) y EPI-RP (8,2% vs. 5%,  $p = 0,46$ ).

La positividad de anti-MDA5 se asoció significativamente a EPI (50% vs. 25,5% en los negativos,  $p = 0,004$ ) y, aún más fuertemente a EPI-RP: 87,5% de los pacientes MDA5 positivos con EPI sufrían una EPI-RP, circunstancia sólo constatada en el 3,7 % de los MDA5 negativos con EPI ( $p < 0,001$ ). Los pacientes positivos con EPI tenían una función pulmonar basal peor que los negativos así como una supervivencia significativamente inferior ( $p = 0,007$ ). La positividad de anti-MDA5 se asoció a una superviven-

cia significativamente peor (67% a los 5 y 10 años) con respecto al grupo negativo (92% a los 5 y 85% a los 10 años,  $p < 0.007$ ). Se observó una alta frecuencia de muerte precoz en 5 de 7 pacientes anti-MDA5 positivos con EPI-RP (3 dentro del primer mes y dos en el primer año)

mientras que un único paciente, con EPI-RP, negativo para dicho anticuerpo murió 5,8 años después del diagnóstico.

### Comentarios

Los autores de este estudio, que cuenta con un número de pacientes

muy considerable, confirma, también en la población norteamericana, los hallazgos previamente observados en pacientes asiáticos: la positividad de los anticuerpos anti-MDA5 se asocia significativamente con EPI, EPI-RP y un curso y una supervivencia más desfavorable.

# DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado<sup>1</sup>  
Adelina García Robles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>F.E.A. Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

<sup>2</sup>F.E.A. Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

## EL CAMBIO DESDE INFLIXIMAB ORIGINAL HACIA EL BIOSIMILAR CT-P13 NO ES INFERIOR AL TRATAMIENTO CONTINUADO CON INFLIXIMAB ORIGINAL: ESTUDIO NOR-SWITCH

Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. *Lancet*. 2017 May 11. pii: S0140-6736(17)30068-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

Desde que en 2013 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobara el primer fármaco biosimilar del Infliximab original (Remicade®, MSD) denominado CT-P13 (Rem sina®, Inflectra®), tras demostrarse inicialmente su eficacia clínica en patologías reumáticas, su uso se ha ido extendiendo de manera progresiva también en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU).

El objetivo del estudio Nor-Switch, patrocinado por el gobierno noruego, fue evaluar en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, el cambio de tratamiento desde el Infliximab original al biosimilar CT-P13.

Se trata de un ensayo clínico en fase 4, aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 40 centros hospitalarios noruegos. Se llevó a cabo un seguimiento de 52 semanas entre Octubre 2014 y Julio de 2015 a un grupo de 482 adultos diagnosticados de Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), espondiloartritis (EA), artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis en placas, que recibían tratamiento de mantenimiento con Infliximab original durante al menos 6 meses. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a continuar con Infliximab original o a cambiar al biosimilar (Rem sina®, CT-P13).

El estudio se diseñó para demostrar un margen de no inferioridad del 15%. Los cálculos estadísticos indicaron que se debían incluir 394 pacientes para valorar el objetivo primario.

En total, 482 pacientes fueron aleatorizados, (241 a continuar con Infliximab original, 241 cambiaron a CT-P13). 408 fueron incluidos en el análisis por protocolo (202 en el grupo de Infliximab original y 206

en el grupo CT-P13). Del total de pacientes incluidos en el estudio, 155 (32%) padecían EC, 93 (19%) tenían CU, 91 (19%) espondiloartritis, 77 (16%) artritis reumatoide, 30 (6%) artritis psoriásica, y 35 (7%) psoriasis en placa.

Los resultados clínicos fueron evaluados utilizando los instrumentos estándar de cada patología. Así, para la EC se usó el Índice Harvey-Bradshaw (IHB) y para la CU la escala de Mayo.

El objetivo primario a valorar fue la proporción de pacientes que mostraron un empeoramiento clínico según los criterios de gravedad de las escalas utilizadas (por ej:  $\geq 4$  puntos en HBI o  $\geq 3$  puntos en la escala de Mayo). Otras variables analizadas fueron tasas de remisión y efectos adversos, incluyendo reacciones infusionales, desarrollo de anticuerpos frente al fármaco así como cambios en los niveles valle del fármaco.

El empeoramiento clínico ocurrió en 53 pacientes (26,2%) del brazo de Infliximab original, y en 61 pacientes (29,6%) del brazo a los que

se cambió a CT-P13 (diferencia: 4,4%, IC 95%: 12,7-3,9).

La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos: eventos adversos graves: 24 (10%) en el grupo de Infliximab, frente a 21 (9%) del grupo CT-P13; cualquier tipo de efecto adverso: 168 (70%) con IFX, frente a 164 (68%) con CT-P13; efectos adversos que implican un cese de tratamiento: 9 (4%), frente a 8 (3%) respectivamente). Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de anticuerpos en los pacientes sometidos al intercambio al biosimilar.

Recientemente, los autores de este estudio han publicado los resultados del subanálisis realizado específicamente a los pacientes

con EC y CU incluídos en el estudio Nor-Switch (Abstract 249 Digestive Disease Week May 7, 2017), demostrando también la ausencia de diferencias significativas en cuanto a los niveles valle del fármaco, la formación de anticuerpos, y los niveles de calprotectina y proteína C reactiva al comparar el grupo de pacientes con Infliximab y el grupo del biosimilar.

### Comentarios

Los resultados del estudio Nor-Switch proporcionan una valiosa información sobre los efectos obtenidos al realizar un intercambio desde el tratamiento biológico con Infliximab original a su forma biosimilar. En el estudio se demuestra la no

inferioridad del biosimilar CT-P13 en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad lo que, en un futuro, abriría las puertas para llevar a cabo esta estrategia terapéutica. Sin embargo, aún no se pueden extrapolar los resultados a otros tratamientos biológicos y biosimilares. Por otro lado, el estudio ha sido llevado a cabo con pacientes voluntarios en fase estable y de remisión de su enfermedad, después de al menos 6 meses de tratamiento con Infliximab original, así que no sabríamos el comportamiento de los biosimilares en pacientes con enfermedad activa. Son necesarios ensayos clínicos que demuestren el comportamiento similar de los biosimilares y el original en pacientes con enfermedad activa.

# 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.

## RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Aviña-Zubieta JA, Jansz M, Sayre EC, et al J Rheumatol. 2017 Mar 15. pii: jrheum.160185. doi: 10.3899/jrheum.160185.

En este estudio los autores se proponen evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con Sjögren primario (SSp). Para ello diseñan este estudio de base poblacional observacio-

nal prospectivo de 14 años de duración que incluyó a toda la población de British Columbia, Canadá (4,5 millones de habitantes). Dicha población de estudio, mediante el uso de la base de datos del sistema de salud de esta región, fue distribuida en dos grupos: un grupo de casos incidentes de SSp y un grupo control de participantes sanos (seleccionado aleatoriamente) emparejado por sexo y edad con el grupo anterior (ratio 1/10). De todos los participantes pudo tenerse acceso a su historial médico y de prescripciones farmacológicas, siendo identifica-

dos y registrados aquellos casos que presentaron trombosis venosas profunda (TVP) y/o embolismo pulmonar (EP) a través de los códigos específicos de estas enfermedades de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Finalmente, en ambos grupos de estudio, fue calculado tanto el riesgo como la tasa de incidencia de ETV, TVP y EP, considerando como variables de corrección la existencia de cirugía o traumatismos previos, la presencia de comorbilidades (cáncer, HTA, sepsis...) o la toma de determinadas medicaciones (con-

traceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, corticoides, etc).

Los autores registraron un total de 1175 nuevos casos de SSp (87,6% mujeres, edad media 56,7 años), los cuales fueron comparados con un grupo control de las características descritas formado por 11947 individuos. En los pacientes con SSp se observó una tasa de incidencia de EP, TVP y ETV de 3,9, 2,8 y 5,2 por 1000 personas-año, respectivamente, tasas superiores a las descritas en la población general: 0,9, 0,8 y 1,4 por 1000 personas-año, respectivamente. Además, en el análisis multivariado y tras ajustar por potenciales factores de confusión, los pacientes con SSp presentaron un riesgo incrementado de presentar EP, TVP y ETV de 4,0 (95% IC 2,04-8,09), 2,8 (95% IC 1,27-6,17) y 2,9 (95% IC 1,66-5,16) en comparación con la población general, siendo dichos riesgos especialmente altos a lo largo del primer año tras el diagnóstico de SSp: 8,3 (95% IC 2,57-26,77), 4,7 (95% IC 1,13-19,73) y 7,3 (95% IC 2,80-19,25), respectivamente.

### Comentarios

Muchas enfermedades autoinmunes sistémicas se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar ETV, entre las que destacan la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, las miopatías inflamatorias y la arteritis de células gigantes. La inflamación subyacente en todas estas enfermedades se postula como el factor etiopatogénico principal, al facilitar la formación de trombos e interferir en los mecanismos fisiológicos anticoagulantes y fibrinolíticos. Este amplio estudio de base poblacional viene a confirmar lo que 4 estudios previos con un tamaño muestral menor (3 estudios de cohortes y uno de casos de controles) habían apuntado: los pacientes con SSp también están expuestos a un mayor riesgo de desarrollar ETV. Además, interesantemente, dicho riesgo parece encontrarse especialmente incrementado inmediatamente después del diagnóstico (hasta 7 veces), típico momento

de gran actividad inflamatoria de la enfermedad hasta que se logra su control y que por tanto reafirmaría la teoría etiopatogénica protrombótica de la inflamación. Los autores concluyen recomendando un precoz control de la actividad del SSp tras su diagnóstico así como la puesta en marcha de estudios que diluciden la estrategia terapéutica óptima para prevenir la ETV en estos pacientes.

### EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Shi-Qin Wang, Li-Wei Zhang, Pan Wei et al  
BMC Musculoskelet Disord. 2017 May 12; 18(1):186.

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

Para llevarlo a cabo utilizaron datos de pacientes recogidos en 2 registros, ambos incluidos en el National Health Insurance. Establecieron 2 cohortes: una cohorte de 4725 pacientes con SSp y otra cohorte de población general sin SS con 18900 sujetos. Para cada paciente con SSp se asignaron 4 sujetos sin SSp ajustado por edad, sexo y comorbilidades. Se realizó el diagnóstico de asma cuando tuvieron al menos 2 episodios en el

plazo de 1 año con prescripción de tratamiento para el mismo. El tiempo de seguimiento del estudio fue de 12 años.

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

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

### Comentarios

En nuestra práctica cotidiana, es oportuno reevaluar la eficacia de los fármacos que habitualmente empleamos, ya sea para apreciar nuevas propiedades o para conocer sus limitaciones.

Los autores han analizado únicamente pacientes con SS primario, de modo que no podemos extraer conclusiones sobre la eficacia de HCQ en SS secundario a LES o AR. Este trabajo tiene especial valor por

ser el primero de estas características en pacientes con SS, sin embargo tiene la limitación de reunir estudios de distinta calidad, de los que sólo dos son ensayos clínicos.

Además, si bien las dosis de HCQ empleadas en los distintos estudios son similares (300-400 mg diarios), la duración del tratamiento difiere ampliamente (12 semanas a 2 años

de tratamiento). Son necesarios estudios aleatorizados controlados con mayor tiempo de seguimiento para despejar la controversia sobre la eficacia de HCQ en pacientes con SS.

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## MEPOLIZUMAB: UN NUEVO FÁRMACO EN EL ARSENAL TERAPÉUTICO PARA LOS PACIENTES CON GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS EN SUS FORMAS RECIDIVANTES O REFRACTARIAS

Wechsler ME, Akuthota P, Khoury P, et al. N Engl J Med 2017;376(20):1921-32.

La interleuquina 5 (IL-5) regula la proliferación, maduración y diferenciación de los eosinófilos y se ha demostrado que está elevada en los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangieítis (GPEA). Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-5, que se une a la IL-5 y evita su interacción con su receptor de superficie en el eosinófilo. Su efecto beneficioso se ha demostrado en otras patologías en las que intervienen los eosinófilos, como el asma eosinofílico grave.

El objetivo de este estudio es investigar la eficacia y seguridad de mepolizumab como tratamiento añadido a pacientes con GPEA recidivante o refractaria en un período de 52 semanas. Para ello se incluyeron un total de 136 pacientes que se aleatorizaron 1:1 a recibir mepolizumab o placebo, además del tratamiento con

corticoides (dosis media a la entrada en estudio de 12 mg/día) y/o inmunosupresores (60% de pacientes los tomaban al inicio del estudio). La dosis utilizada de mepolizumab fue de 300 mg/4 semanas vía subcutánea. El objetivo primario fue el número total de semanas en remisión, definida como un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) de 0 puntos con una dosis de prednisona menor a 4 mg/día en la semana 52. Este objetivo se categorizó como el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión durante 0 semanas, más de 0 pero menos de 12 semanas, más de 12 pero menos de 24 semanas, más de 24 pero menos de 36 semanas, y más de 36 semanas. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión tanto en la semana 36 como en la 48, y otros más que se escapan a esta síntesis del trabajo. Los autores usan también otro criterio de remisión menos exigente (BVAS de 0 y prednisona <7,5 mg/día), siguiendo las recomendaciones EULAR, para algunos de estos objetivos. Se definió recidiva si: vasculitis activa con BVAS>0, síntomas o signos de asma con empeoramiento de la puntuación de un cuestionario de asma, o enfermedad nasal o sinusal activa con empeoramiento en una serie de ítems, que obligasen a aumentar la

dosis de corticoides, añadir un inmunosupresor o determinar el ingreso hospitalario.

El tratamiento con mepolizumab consiguió un mayor número de semanas de remisión que el placebo (28% vs. 3% tuvieron >24 semanas de remisión) y un mayor porcentaje de remisión a la semana 36 y 48 (32% vs. 3%, respectivamente). No se consiguió obtener remisión en el 47% de los pacientes tratados con mepolizumab frente al 81% de los tratados con placebo. El riesgo de recidiva fue de 1,14 en el grupo de mepolizumab frente al 2,27 en el grupo placebo. Un total de 44% de los tratados con mepolizumab tuvieron una dosis de prednisona inferior a 4 mg/día en las semanas 48 a 52, comparado con un 7% del grupo placebo. Los principales efectos adversos fueron cefalea (32%), nasofaringitis (18%), artralgias (22%) e infecciones del tracto aéreo superior (21%).

Los autores concluyen que en pacientes con GPEA con formas recidivantes o refractarias a tratamiento convencional, mepolizumab produce de forma significativa más semanas en remisión y un mayor porcentaje de pacientes en remisión que el placebo, permitiendo reducir el uso de corticoides. Sin embargo, sólo la mitad de los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una remisión.

**Comentarios**

Aunque los objetivos primarios y secundarios son complicados, en aquellos casos de GEPA recidivantes y/o refractarios, mepolizumab constituye una nueva arma terapéutica en el manejo clínico de estos pacientes.

## MORTALIDAD EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: HEMOS MEJORADO PERO TENEMOS QUE MEJORAR MÁS

Tan JA, Dehghan N, Chen W, et al. *Ann Rheum Dis* 2017 May 3.

Los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA) siguen presentando un mayor riesgo de muerte que la población general a pesar de los avances en su manejo. La mortalidad estandarizada (standardised mortality ratio: SMR) es un marcador del verdadero riesgo de muerte, ya que compara el número de pacientes muertos con el número de muertes esperadas para los pacientes de la misma edad y sexo de la población general. Si los pacientes con VAA tienen una SMR mayor no está bien demostrado. El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de muerte de este grupo de pacientes a través de una revisión sistemática y metanálisis de los estudios observacionales.

Se incluyeron un total de 10 estudios con 3338 pacientes: 2619 con granulomatosis con poliangiítis (GPA), 501 con poliangiítis microscópica (PAM), 185 con granulomatosis eosinófila con poliangiítis (GEPA) y 33 con vasculitis limitada al riñón; en el período comprendido entre 1966-2009, con un total de 1091 muertes observadas. Globalmente, los autores encuentran un riesgo de muerte de 2,7 (SMR de 2,7; 95% IC 2,26-3,24). Los análisis de estudios que incluyeron sólo a pacientes con GPA mostraron también un incremento de riesgo similar. No se observaron diferencias entre sexos. El riesgo fue mayor en las cohortes más antiguas,

es decir, aquéllas cuyo período de inclusión fue entre 1980-1999 respecto a las de 2000-2005, con una clara tendencia hacia la mejoría a lo largo del tiempo. Las causas que podrían explicar esta menor mortalidad son obviamente las mejoras en los tratamientos, el diagnóstico más precoz al disponer más fácilmente de la determinación de ANCA, así como un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de los tratamientos, y vigilancia de las neoplasias.

**Comentarios**

La mortalidad en los pacientes con VAA sigue siendo elevada a pesar de la mejora de su cuidado. En el metanálisis no se recogen las causas finales de muerte, pero por otros estudios sabemos que la patología cardiovascular y las infecciones son las principales causas. Es necesario que nos pongamos las pilas en el control de estos aspectos con tal de conseguir que la SMR sea de 1.

## ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR EN LA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. *Autoimmun Rev.* 2017 May 4.

Trabajo de revisión de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en vasculitis asociada a ANCA (VAA), tras una búsqueda en MEDLINE de artículos en inglés publicados entre 1970-2016, con un total de >200 pacientes.

1. Epidemiología: puede presentarse antes, durante o tras el diagnóstico de una VAA. La prevalencia es mayor en la poliangiítis microscópica (PAM), con un predominio de anticuerpos MPO. Un 5-10% de los pacientes con EPI aislada desarrollan anticuerpos MPO/PR3 durante el seguimiento.
2. Manifestaciones clínicas: disnea progresiva y tos seca, además

de hemoptisis, fiebre y síndrome constitucional. En pacientes con EPI y PAM, predominan el cuadro constitucional y las manifestaciones extrapulmonares.

3. Laboratorio: en pacientes con EPI y PAM se observa un aumento marcado de PCR y VSG, y sedimento urinario patológico.
4. Pruebas funcionales respiratorias: el patrón más frecuente es el restrictivo, si bien en 1/3 de los pacientes coexiste una obstrucción al flujo aéreo. Otros hallazgos incluyen el descenso de la DLCO e hipoxemia leve en reposo.
5. Lavado bronquioalveolar: se caracteriza por un aumento de la celularidad, principalmente neutrófilos. Existe evidencia de hemorragia alveolar aguda o crónica en un 50% de casos.
6. TC:
  - La gran mayoría de los pacientes presentan anomalías, siendo la principal una afectación intersticial. La mayoría de estas lesiones intersticiales serán inespecíficas, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes mostrará un patrón correspondiente a algunas de las neumo-patías intersticiales idiopáticas específicas como la neumonía intersticial usual (NIU) o la no específica (NINE).
  - El patrón radiológico más frecuente corresponde a NIU, NINE y neumonía intersticial desca-mativa.
  - Cuando se asocia a PAM, se observa vidrio deslustrado, engrosamiento septal interlobular, consolidaciones y panal de abeja; las anomalías de las vías respiratorias incluyen bronquiolitis, engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias; y la distribución suele ser simétrica con predominio de la periferia y lóbulos inferiores.
  - No hay diferencias significativas respecto a los hallazgos en los pacientes con EPI y ANCA negativos
7. Histopatología: las lesiones intersticiales son comunes en pacientes C-ANCA (generalmente PR3-ANCA) y P-ANCA (generalmente

MPO-ANCA), con predominio en los primeros. El patrón más frecuente es la NIU.

8. Fisiopatología: la fibrosis pulmonar puede ser consecuencia de episodios reiterativos de hemorragia alveolar, habitualmente subclínicos, del papel de los MPO-ANCA, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, tabaco y la isquemia parenquimatosa pulmonar crónica
9. Tratamiento: se basa en estudio retrospectivos:
  - Recomendaciones generales: oxígeno, rehabilitación pulmonar y vacunación frente a virus de la gripe y neumococo
  - En pacientes con PAM, el tratamiento para la inducción de remisión y mantenimiento sigue las recomendaciones estándar
  - En pacientes con EPI y ANCA positivos sin criterios de PAM, la terapia no es uniforme: dosis pequeñas corticosteroides solos o en combinación con azatioprina, ciclosporina, colchicina, infliximab, interferón-gamma, mizorbina o N-acetilcisteína, siendo la insuficiencia respiratoria progresiva su principal indicación
  - Existe mucha controversia sobre el efecto de dicho tratamiento en la progresión de la EPI.
  - En el futuro, ¿terapias antifibróticas, como pirfenidona y nintedanib?
10. Pronóstico: tiene un impacto adverso en el pronóstico a largo plazo de las VAA

### Comentarios

Revisión bastante exhaustiva que resume de forma práctica los datos más relevantes en estos pacientes. La EPI es una complicación poco frecuente de las VAA, asociada a mal pronóstico. Por tanto, no debemos olvidar incluir las VAA en el diagnóstico diferencial de la EPI. Probablemente sean necesarios registros internacionales que permitan describir mejor las características de estos pacientes y la realización de ensayos clínicos controlados con protocolos de tratamiento más óptimo.

## VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA NO RELACIONADA CON EL VHC

Galli M, Oreni L, Saccardo F, et al. (grupo GISC). Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 103(1):67-76.

Se trata de un estudio prospectivo realizado por el "Grupo Italiano para el Estudio de Crioglobulinemias", de todos los pacientes con vasculitis crioglobulinémica (VC) con anticuerpos anti-VHC y ARN-VHC negativos, observados desde 2004-2013 en 17 centros participantes.

El objetivo fue investigar los aspectos clínicos, de laboratorio y relacionados con la mortalidad. Los criterios de inclusión fueron: crioglobulinas positivas (criocrito  $\geq 0,5\%$ ); al menos un episodio de púrpura palpable o, alternativamente, artralgia y fatiga con al menos neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, úlceras en miembro inferior o nefropatía; C4  $\leq 8$  mg/dl durante el año previo a su inclusión; y negatividad para anti-VHC y ARN-VHC en el momento de inclusión. Se agruparon en VC asociadas a enfermedades autoinmunes (EA), enfermedades linfoproliferativas (ELP), tumores sólidos (TS), HBsAg positivas (+) y esencial (VCE).

Se analizaron 175 pacientes (37 varones y 138 mujeres). La distribución de grupos fue: síndrome de Sjögren primario (SSP) 21,1%, lupus eritematoso sistémico (LES) 10,9%, otras EA 10,9% (5 artritis reumatoide, 4 enfermedad mixta del tejido conectivo, 4 esclerosis sistémica, 6 otras), ELP 6,8% (6 linfoma no Hodgkin, 2 enfermedad de Waldenström, 4 gammopatía monoclonal de significado incierto), TS 2,3% (2 carcinoma folicular de tiroides, 1 pulmonar, 1 hepático), HBsAg + 8,6% y VCE 39,4%. Hubo diferencias significativas para: edad más joven ( $p < 0,001$ ); mujeres ( $p = 0,002$ ); presencia de púrpura ( $p = 0,005$ ); artralgias ( $p = 0,009$ ), más frecuentes en LES; anomalías hepáticas ( $p < 0,001$ ), más frecuentes en HbsAg +; síndrome seco ( $p < 0,001$ ), más frecuente en SSP; linfadenopatía ( $p = 0,003$ ), menos prevalente en pacientes con VCE y EA; esplenomegalia ( $p = 0,002$ ),

menos frecuente en pacientes con SSP, LES y VCE; y factor reumatoide ( $p < 0,001$ ), con niveles más bajos en LES y EA. Las crioglobulinas mixtas tipo II estaban presentes en el 54,9% y se asociaron de forma independiente con la púrpura y la fatiga (OR 4,3; IC del 95%: 1,8-10,2;  $p = 0,001$ /OR 2,8; IC del 95%: 1,3-6,3;  $p = 0,012$ , respectivamente). Al año de su inclusión, el 23,4% de los pacientes negativizaron la crioglobulinemia mixta, con una correlación independiente con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la VC (OR 1,1 por cada año adicional; IC del 95%: 1,0-1,2;  $p = 0,002$ ) y la ausencia de fatiga en el momento de la inclusión (OR 0,3; IC del 95%: 0,1-0,9;  $p = 0,033$ ). Esta negativización fue significativamente menor entre los pacientes con VCE ( $p = 0,029$ ) y sugiere que una exposición prolongada al tratamiento, influye en su eliminación. Durante el seguimiento murieron 31 pacientes, con una tasa de mortalidad de 46/1000 persona-año y una edad media de 75 años. Los factores que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad fueron: la edad avanzada (por cada año, aHR 1,13; IC del 95%: 1,06-1,20;  $p < 0,001$ ); sexo varón (aHR 3,45; IC del 95%: 1,27-9,40;  $p = 0,015$ ), crioglobulinemia mixta tipo II (aHR 3,31; IC del 95%: 0,09-1,38;  $p = 0,047$ ) y HBsAg + (aHR 7,84; IC del 95%: 1,20-36,04;  $p = 0,008$ ).

Los autores concluyen que la VC no relacionada con el VHC no es una enfermedad benigna. Los factores asociados influyen en su gravedad clínica, dando lugar a diferentes perfiles de laboratorio y resultados, siendo peor para varones con púrpura y crioglobulinemia mixta tipo II, con independencia de la enfermedad subyacente.

### Comentarios

Nos ha parecido un interesante estudio centrado en un grupo de pacientes con VC relativamente poco común, con una metodología de distribución de grupos muy práctica a la hora de interpretar los resultados, pese a sus limitaciones (no menciona nada del tratamiento).

# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno  
Inés Losada López

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

## ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ATÍPICAS

Narváez García FJ, Pascual M, López de Recalde M et al. *Medicine* 2017 February 96:11.

La enfermedad de Still del adulto (ES) es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida pero englobada en el espectro de las enfermedades autoinflamatorias. Las manifestaciones clínicas de la misma son heterogéneas si bien habitualmente se caracterizan por fiebre, artralgias o artritis, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y un rash evanescente típico. En este artículo los autores describen tres casos de ES con afectación cutánea atípica y revisan la literatura en busca de casos similares.

Los tres casos descritos fueron atendidos en el Departamento de Reumatología del Hospital Universitario de Bellvitge entre 1985 y 2015, cumpliendo todos ellos los criterios de Yamaguchi. La revisión bibliográfica se llevó a cabo mediante PubMed. Se recogieron 25 artículos que incluían, en total, 78 casos de ES con manifestaciones cutáneas atípicas.

Los tres casos descritos por los autores suponían un 14% de los casos de ES diagnosticados en su servicio (3/21). Las manifestaciones cutáneas fueron: 1 caso de urticaria refractaria, 1 caso de pápulas pruriginosas persistentes y placas con aspecto de eritema flagelado y 1 caso de placas pru-

riginosas persistentes en pecho concomitante a un rash urticariforme evanescente (aportan fotos).

Del análisis de los 81 casos de ES con manifestaciones cutáneas atípicas cabe destacar lo siguiente:

En cuanto a la clínica: la mayoría de los pacientes (87%) eran mujeres, con una mediana de edad de 36 años (18.83); en la mayoría de los casos la afectación cutánea ocurría concurrentemente con los síntomas sistémicos y en el 57% junto con el rash evanescente típico; las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron las pápulas y/o placas persistentes (75%), generalmente pruriginosas. Principalmente aparecían en tronco y región extensora de las extremidades. - Otras manifestaciones frecuentes fueron pápulas urticariformes, pápulas liquenoides y placas pigmentadas.

Entre las manifestaciones clínicas sistémicas que presentaron los pacientes revisados cabe destacar que 23% mostraron complicaciones graves, incluyendo 5 pacientes (6%) con un síndrome hemofagocítico.

En cuanto a la histología (se disponía de biopsia del 90% de los pacientes): el patrón histológico más frecuente fue la presencia de agregados de queratinocitos necróticos en las capas superiores de la epidermis en asociación con un infiltrado inflamatorio (linfocítico y neutrofílico) perivasculares en la dermis superficial y media sin vasculitis; otros patrones incluían edema dérmico con infiltrado neutrofílico perivasculares o edema de

dermis superficial y media con infiltrado mononuclear perivasculares.

En cuanto al tratamiento (se disponía de información sobre el tratamiento de 76 pacientes): la mayoría (93%) fueron tratados con glucocorticoides, generalmente (91%) con dosis mayores de 30 mg al día de prednisona o equivalente. Recibieron pulsos de metilprednisolona 17% de los pacientes. Además, en 38% se usó algún otro inmunosupresor, principalmente metotrexato, azatioprina y ciclosporina. Se utilizaron tratamientos biológicos en casos refractarios (9%), principalmente anakinra, tocilizumab, canakimumab y etanercept.

En cuanto al pronóstico: la mayor parte de los pacientes presentaron una forma policíclica o articular crónica y 8% fallecieron.

## Comentarios

El diagnóstico de la ES puede ser complejo debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas. Esto puede ser aún más complicado cuando una de sus manifestaciones princeps, la cutánea, se presenta en forma atípica. Esto, como demuestran los autores, puede ser más común de lo intuido, por ello es crucial reconocer estas formas.

Cabe destacar la gravedad clínica que presentan un nada desdeñable porcentaje (23%) de pacientes con manifestaciones cutáneas atípicas, por lo que su reconocimiento es más relevante si cabe.

En cuanto a la metodología, no deja de ser un artículo de revisión

de casos, con todas las limitaciones que ello conlleva, así como destacar el relativo escaso número de pacientes identificados.

## ENCUESTA SOBRE RESISTENCIA A COLCHICINA EN PACIENTES FRANCESES CON FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Corsia A, Georgin-Lavialle S, Hentgen V, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017

La colchicina a pesar de ser el tratamiento de elección de la fiebre mediterránea familiar (FMF) y de ser considerada segura y eficaz, tiene sus limitaciones (estrecha ventana terapéutica y efectos secundarios graves). En la práctica clínica diaria se observa que un 5-10% de los pacientes con FMF no alcanzan la remisión completa, lo que hace necesaria la utilización de nuevos fármacos como los anti-IL-1. Teniendo en cuenta el alto coste de estos fármacos se plantea esta encuesta cuyo objetivo es analizar cómo y cuándo expertos en FMF consideran la enfermedad resistente a la colchicina y cómo es el manejo de estos pacientes.

A través de correo electrónico se contactó con médicos franceses expertos en FMF y se solicitó la revisión de las historias clínicas de pacientes con FMF con al menos una mutación del gen MEFV y que hubiesen sido considerados resistentes a colchicina. Se les entregó un cuestionario con las variables a estudio. Se hicieron dos subgrupos: grupo I > 21 años y grupo II de 0-21 años. Se incluyeron 51 pacientes con una edad media de 34 años y 55% fueron mujeres. Un 66% de los pacientes fueron portadores de la mutación homocigota M694 del gen MEFV. Bajo tratamiento con colchicina un 53% de los pacientes tuvieron más de 1 ataque al mes y el tiempo medio de duración de estos episodios fue de 55h en el grupo II vs 60h en el grupo I con una diferencia que no alcanzó la significación estadística.

Así mismo en un 41% de los pacientes la enfermedad se consideró grave, en 35% intermedia y en 23% leve. Antes de iniciar el tratamiento con colchicina los síntomas más frecuentes en adultos (grupo I) fueron por orden de frecuencia dolor abdominal, fiebre y artralgias. En niños (grupo II) las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, dolor abdominal y artralgias. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el dolor abdominal, presente en un 91% de los adultos y en el 57% de los niños ( $p=0,009$ ). Tras el inicio del tratamiento con colchicina los síntomas más frecuentes fueron los mismos tanto en adultos como en niños; por orden de frecuencia fiebre, dolor abdominal y artralgias. Comparando los síntomas en el grupo de adultos frente al de niños se observó que tanto las mialgias como la diarrea fueron más frecuentes en niños y la amiloidosis en adultos con diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo medio de retraso desde el primer ataque hasta el inicio del tratamiento con colchicina fue de 8,7 años en niños frente a 15 en adultos, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa. La dosis media de colchicina fue significativamente más alta en adultos frente a niños (2,1 vs 1,8mg). El efecto secundario más frecuente fue la diarrea. La adherencia a la colchicina se analizó en 42 de los 51 pacientes. En general únicamente un 40% de los pacientes confirmó una adherencia completa al tratamiento, 48% del grupo de niños frente a 22% de los adultos con una diferencia que no alcanzó la significación estadística. De estos 42 pacientes, sólo un 7% presentaba intolerancia a la colchicina. Además se analizaron los niveles medios de proteína C reactiva y amiloide A sérico durante los ataques con resultados de 80 y 327 mg/L respectivamente, así como entre los ataques de 34 y 114 mg/L respectivamente.

Los motivos para considerar la resistencia a la colchicina fueron por orden de frecuencia: en adultos inflamación biológica, >4 ataques/6 meses, >6 ataques/año,

amiloidosis, fracaso renal e intolerancia al tratamiento; en niños >6 ataques/año, inflamación biológica, intolerancia a la colchicina y >4 ataques/6 meses. El criterio de >6 ataques/año fue significativamente más utilizado en niños y el de amiloidosis y fracaso renal más en adultos, dado que en niños no hubo ningún caso. En un 85% de los pacientes se mantuvo la colchicina y 62% de ellos recibieron además fármacos anti-IL1 (79% anakinra y 19% canakinumab).

## Comentarios

Este estudio retrospectivo analiza las características clínicas y analíticas de los pacientes con FMF resistentes a colchicina y el motivo de haber sido caracterizados como resistentes. A destacar que 2/3 de los pacientes eran portadores homocigóticos de la mutación M694 del gen MEFV y que la adherencia a la colchicina fue muy baja. Los motivos más frecuentes para considerar la enfermedad resistente a la colchicina fueron la persistencia de síntomas o de inflamación biológica, así como la amiloidosis secundaria en el grupo de adultos. Como conclusiones se mencionan la baja prevalencia de la resistencia a la colchicina así como que la resistencia afecta principalmente a los pacientes con el espectro más grave de la enfermedad y portadores homocigotos de una misma mutación del gen MEFV.

Cabe destacar los diferentes criterios que se utilizan para la definición de resistencia a la colchicina, siendo deseable su unificación de cara a un óptimo manejo clínico. Así mismo hay que tener en cuenta, la baja adherencia al tratamiento, por lo que antes de iniciar los nuevos fármacos, una adecuada supervisión de dicho tratamiento y un análisis de su eficacia serían recomendables. Para ello, la identificación de los múltiples factores que pueden influir en la resistencia a la colchicina, son cruciales. De esta forma se podría detectar

de forma precoz aquellos pacientes que realmente son resistente y se pueden beneficiar de los nuevos tratamientos.

Un dato que hubiese sido interesante en este estudio sería haber comparado las manifestaciones clínicas antes y después del tratamiento con colchicina de cara a va-

lorar su respuesta. Además, dado que un 62% de los no respondedores fueron tratados con anti-IL-1, la evolución tras el inicio de estos fármacos también hubiese aportado datos de interés.

En todo caso, se trata de un estudio que aporta información muy relevante. La resistencia a la colchi-

cina es responsable del aumento de la morbilidad, mortalidad y de un empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes con FMF y se dispone de unos criterios muy diversos para definir esta resistencia, lo que dificulta la toma de decisiones clínicas de cara al inicio de nuevos fármacos.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román<sup>1</sup>  
Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>  
Roció González León<sup>1,2</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío).Sevilla.<sup>2</sup>

## ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL LUPUS

Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C et al. *Autoimmun Rev.* 2017;16:576-86. doi:10.1016/j.autrev.2017.04.003.

Para este trabajo, realizado por investigadores de Nancy (Francia) y Nueva York (EE.UU.), se realizó una extensa revisión y metanálisis a partir de las bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, resúmenes de congresos y referencias de estudios elegibles. Los estudios se seleccionaron si incluían pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con descripción referente a presencia o ausencia de positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF) y de hipertensión pulmonar (HP; grupos 1 a 5 de la clasificación

de la OMS) incluida hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA variante del grupo 1 de la OMS). Las estimaciones se agruparon utilizando modelos de efectos aleatorios y análisis de sensibilidad.

Se seleccionaron 4480 pacientes, que cumplían los citados criterios, a partir de 984 resúmenes y 31 estudios (5 de cohortes, 13 caso-control, 13 transversales).

La prevalencia de HP fue de 12,3% en pacientes AAF-positivos y de 7,3% en los negativos. La odds ratio (OR) total agrupada para HP fue 2,28 (IC 95%, 1,65 a 3,15) con un valor I<sup>2</sup> de 39%. (es decir, heterogeneidad moderada).

El riesgo de HAPA estaba también significativamente incrementado en los pacientes AAF positivos (OR=2,62 [IC 95%, 1,11-6,15]). El riesgo de HP era mayor para anticoagulante lúpico (OR=1,96 [IC

95%, 1,31-2,92]) y anticuerpos anticardiolipina IgG (OR=2,64 [IC 95%, 1,30-5,36]) mientras que otros anticuerpos no estaban significativamente con HP.

### Comentarios

Los pacientes con LES tienen un riesgo elevado de sufrir HP (incluida HAPA) con una frecuencia que oscila, según las distintas series publicadas entre 0,5 y 17 % (para HAP). Esta amplia dispersión es explicable por la poca uniformidad en los métodos diagnósticos, con riesgo de sobreestimación. En nuestra propia serie (valorada rigurosamente y comprobada mediante estudio hemodinámico) encontramos una prevalencia del 4,1% (la mayor frecuencia correspondió a HAPA [2%] seguida de 1,2 % para HP asociada a cardiopatía izquierda).

El papel que desempeñan los AAF en el desarrollo de HP es un tema sujeto a debate. Su capacidad de provocar apoptosis en las células endoteliales hace suponer que ejercen un efecto importante en la patogénesis de la HAPA asociada a LES. En nuestra propia experiencia, la positividad de dichos anticuerpos en pacientes con LES (51%) supera el 70% en aquellos en los que se asocia HAPA. Por tanto, la positividad de los AAF pueden ayudar a identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de desarrollar HP e HAPA, afecciones potencialmente mortales.

El objetivo que persiguen los autores de este trabajo es precisamente ese, la valoración, mediante un amplio metanálisis, del riesgo e HP e HAPA en pacientes con LES relacionado con la presencia de AAF. Según sus conclusiones, dicha positividad debe inclinarnos a realizar una sistemática de rastreo precoz en estos pacientes, incluso antes de que aparezcan síntomas de HP, lo que nos permitiría una acción terapéutica temprana, circunstancia que repercute favorablemente en el control evolutivo de la enfermedad.

Sin embargo, no está claro si la frecuencia relativamente baja de HAPA en el LES (comparada con el 14% observado en esclerosis sistémica [ES]) justifica por sí misma, por ejemplo, la realización de ecocardiograma-Doppler anual (como se preconiza en ES) en todo paciente asintomático, admitiendo incluso un riesgo superior al doble en aquellos con AAF positivos (recordemos que son el 50-70% de todos).

En nuestra opinión, lo más aconsejable es valorar, aparte de positividad de AAF, la presencia conjunta de otros factores de riesgo de HAP mencionados en la literatura (Sanchez Román J et al. *Rev Esp Hipert Pulm* 2015; 5:15-24) como antecedentes de tromboembolismo o de vasculitis/hemorragia pulmonar, índice de daño orgánico acumulado elevado, tiempo de evolución prolongado, presencia fenómeno de Raynaud, de factor

reumatoide, de anticuerpos anti-U1 RNP, elevación de ET-1, sexo femenino y edad más joven, todos ellos considerados factores de riesgo que apoyarían la necesidad de realizar rastreo. Muy especialmente, dicho rastreo está siempre plenamente justificado en embarazadas con LES dado el altísimo riesgo de mortalidad que la HAP entraña en ellas.

En resumen: la valoración de la positividad de AAF, en pacientes con LES, es un factor predictor más del desarrollo de HP-HAPA, pero debe ser tenido en cuenta sólo dentro del conjunto de otros factores.

## LA COMPLEJIDAD DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK et al. *Respirology*. 2017 May 12. doi: 10.1111/resp.13067.)

La esclerosis sistémica (ES) es, en los países occidentales, la enfermedad sistémica autoinmune más comúnmente asociada a hipertensión pulmonar (HP), con una importante variabilidad en su expresión (prácticamente puede adoptar distintas modalidades que pueden incluirse en todos y cada uno de los grupos de HP de la OMS), las más frecuentes, hipertensión arterial pulmonar asociada (Grupo 1) e hipertensión relacionada con enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2). Mediante el estudio PHAROS se analiza la evolución y características clínico-hemodinámica de una amplia cohorte de pacientes con ES e HP con escasa afectación pulmonar.

En este reciente trabajo, los responsables de PHAROS estudian un subgrupo de pacientes que tienen una PAPm  $\geq$  25 mm Hg y una presión postcapilar pulmonar (PCP), medida por enclavamiento distal del catéter  $>$ 15 mm. Comparan las características de aquellos en los

que el incremento de PAPm está en proporción con el incremento de PCP, es decir, se conserva un gradiente de presión diferencia diastólica de presión (DDP: presión arterial pulmonar diastólica [PAPd]-PCP) normal (su valor se establece entre 5 y 7 mm Hg), lo que se denomina HP-postcapilar (HPPC), con aquellos en los que el gradiente de DDP está elevado: la denominada HP combinada, relacionada con incremento de PCP (HPC). Del total de 59 pacientes, 21 (36%) se clasificaron como HPC combinada y (64%) como HPPC.

La supervivencia y la hospitalización relacionada con HP se valoraron mediante análisis de Kaplan-Meier. Se compararon también diferentes factores en situación basal entre los pacientes que fallecieron y los supervivientes mediante análisis de regresión de Cox.

Las características basales no diferían entre los dos grupos ni se hallaron diferencias en cuanto a supervivencia u hospitalización. El único factor independiente, en situación basal, asociado con mortalidad fue un valor en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) bajo (hazard ratio [HR]: 1.33 para un descenso de 25 m; IC 95% 1,11-1,59;  $p = 0.002$ ). Se utilizó más frecuentemente medicación específica para HP, durante el seguimiento, en más pacientes con HPC que en el grupo con HPPC de forma significativa (86% vs. 50%,  $p = 0,01$ ).

Concluyen los autores 1) que la evolución fue similar en los dos grupos de pacientes (cosa un tanto sorprendente; en trabajos previos se comunicó que el incremento en el gradiente DDP entraña un peor pronóstico: Vachiéry et al. *JACC* 2013; 62 (Suppl D): 2013;D100-8) 2) que la PM6M puede predecir el riesgo de mortalidad (cosa nada novedosa), 3) que muchos pacientes con HPC comienzan con medicación específica para HP y que el beneficio clínico de dicho tratamiento en este subgrupo específico de pacientes, con ES debe ser reevaluado (cosa razonable).

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

## LA INHIBICIÓN DE IL-1 PUEDE TENER UN IMPORTANTE PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI REFRACTARIA

Perrine Dusser and Isabelle Koné-Paut.  
Front. Pharmacol. 8:163

La enfermedad de Kawasaki (EK) y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs) presentan ciertas similitudes. Las 2 constituyen una causa importante de fiebre de origen desconocido en niños, comparten síntomas clínicos y en muchas ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre ellas. Los hallazgos de laboratorio pueden ser muy similares. Podrían compartir los mismos agentes desencadenantes, factores de susceptibilidad o vías inmunopatogénicas. IL-1, IL-6, anti-TNF $\alpha$  e IL-18 están elevados en ambas, aunque la IL-18 está más elevada en AIJs que en EK. Todo ello conduce a la hipótesis de que la EK podría ser considerada una enfermedad autoinflamatoria como la AIJs. IL-1 juega un importante papel en la AIJs y también parece desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la EK y sobre todo en la aparición de afectación cardíaca, hallazgo que se ha comprobado en modelos animales. Además del genotipo CC del gen inositol trifosfato 3 quinasa C (ITPKC) se asocia a susceptibilidad a EK y a resistencia a inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). ITPKC CC

se asocia a aumento de los niveles de calcio que aumentan la proteína NLRP3 que al activarse produce una elevación de IL-1. En la EK refractaria se ha usado además de corticoides, infliximab, aunque no se ha probado su eficacia en la reducción de la enfermedad coronaria. Los antagonistas de IL-1 se podrían utilizar en pacientes con mayor riesgo de EK grave o generalizar su uso a todos los pacientes con EK. Hasta el momento se han publicado casos clínicos con resultados prometedores en EK grave. Actualmente hay en marcha 3 ensayos clínicos, 2 con anakinra y uno con canakinumab, cuyos resultados nos ayudarán a dilucidar el papel de los antagonistas de IL-1 en la EK.

### Comentarios

Artículo de revisión muy claro, en el que repasan las novedades en IL-1 en EK. El mayor factor de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios en la EK es la resistencia a IGIV. En los últimos años los estudios se han focalizado en determinar factores de riesgo de no respuesta a IGIV y determinar cuál sería el tratamiento más apropiado para estos pacientes. Las similitudes clínicas e inmunológicas entre la AIJs y la EK nos han permitido estudiar el papel de la IL-1 en la EK e introducir el tratamiento con anti IL-1. En qué momento y a que pacientes se debe tratar con anti IL-1 está aún por determinar, probablemente los estudios en marcha arrojen luz sobre estos interrogantes.

## NUEVA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE RIESGOS PARA LA RESISTENCIA A LAS INMUNOGLOBULINAS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI: APLICACIÓN DE UN ALGORITMO "RANDOM FOREST"

Takeuchi M, Inuzuka R, Hayashi T, et al.  
Pediatr Infect Dis J. 2017 Apr 24. DOI:  
10.1097/INF.0000000000001621

La enfermedad de Kawasaki (EK), vasculitis sistémica que acontece durante la infancia, es la principal causa de cardiopatía adquirida en la mayoría de los países desarrollados. El tratamiento estándar es la infusión de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). El 10-20% de los pacientes serán refractarios al tratamiento y estarán más predispuestos a desarrollar lesiones en las arterias coronaria (LAC). Estudios recientes sugieren que la terapia primaria intensiva estratificada por riesgo puede ser beneficiosa en un subgrupo de pacientes con EK. Sin embargo es difícil identificar a estos pacientes en riesgo. Los modelos predictivos existentes hasta ahora son incompletos y no son aplicables a todas las poblaciones de pacientes, lo que sugiere la necesidad de nuevas herramientas de evaluación de riesgos.

El objetivo de este estudio fue desarrollar una nueva herramienta de evaluación del riesgo para la re-

sistencia a IVIG utilizando técnicas estadísticas avanzadas, algoritmo "Random Forest" (RF). Se trata de un método no paramétrico que puede tratar estructuras de datos complejas (por ej., datos altamente correlacionados), característica que pueden ayudar a determinar la resistencia al tratamiento en la EK. También se evaluó las relaciones entre las características de los pacientes (datos demográficos y de laboratorio) y el riesgo de no responder a IGIV. Por último, se comparó la precisión de esta herramienta de evaluación con la de tres modelos de puntuación existentes representativos para la predicción de EK severa: Puntuación de Gunma (GS), Puntuación de Kurume (KS) y la escala de Osaka Score (OS).

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo en el que se recogen datos de pacientes hospitalizados por EK entre los años 2006-2012 en 8 hospitales japoneses y que recibieron terapia con IGIV, incluyendo características de-

mográficas, signos y síntomas de EK y resultados de laboratorio.

Los datos se obtuvieron de 767 pacientes con EK, incluyendo 170 (22,1%) que eran refractarios a la terapia inicial IVIG. La herramienta predictiva basada en el algoritmo RF tuvo un área bajo la curva característica receptor-operación de 0.916, una sensibilidad de 79.7% y una especificidad de 87.3%. Su tasa de clasificación errónea en la población general de pacientes se estimó en un 15,5%. El algoritmo RF identificó marcadores relacionados con la resistencia a IVIG tales como la concentración de aspartato aminotransferasa y láctico deshidrogenasa y el porcentaje de neutrófilos séricos, mostrando las relaciones entre estos marcadores y el riesgo predicho, además estas variables actuaron de forma independiente. En general, la herramienta de evaluación de riesgos propuesta por los autores fue mejor que los modelos GS, KS y OS en la clasificación de la resistencia a IVIG.

## Comentarios

Estudios recientes indican claramente que la terapia intensificada debe administrarse sólo a un subconjunto de pacientes con mayor riesgo de resistencia a IGIV. Sin embargo, la predicción de esta resistencia sigue siendo un desafío. Este es el primer estudio que aplica una técnica supervisada de aprendizaje automático para predecir la resistencia a IGIV en pacientes con KD. El algoritmo de RF identificó de manera fiable a los pacientes KD con alto riesgo de resistencia a IVIG, presentando marcadores clínicos relevantes para el fracaso del tratamiento. Esta herramienta es probable que supere a los modelos anteriores de detección de resistencia a IVIG, aunque son necesarios estudios adicionales para validar este modelo en otras poblaciones de pacientes. La accesibilidad al modelo puede ser un problema. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos descritos proporcionan un paso clave hacia una terapia adaptada al riesgo para los pacientes con EK.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup>

Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup>

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

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

## UN MÉTODO SENCILLO PARA DIFERENCIAR EL PENFIGOIDE ANTI-P 200 DE OTRAS ENFERMEDADES AMPOLLOSAS

García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2017 Jan - Feb;108(1):e1-e5.

El penfigoide anti-p200 es una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune de escasa

incidencia y descrita inicialmente en población oriental. Se asocia a la presencia de anticuerpos circulantes de tipo IgG dirigidos frente a la laminina gamma-1, una proteína de 200kDa localizada en la lámina lúcida de la membrana basal. Esta entidad comparte hallazgos histopatológicos e inmunopatológicos con la epidermolisis ampollosa adquirida, la cual se constituye como su principal diag-

nóstico diferencial. Curiosamente su manejo terapéutico se centra en las directrices de las guías europeas publicadas para el manejo del penfigoide ampollosa. La técnica que permite realizar su diagnóstico es compleja y solo está disponible en muy pocos centros. Los autores proponen la detección mediante inmunohistoquímica del colágeno iv en el suelo de la ampolla, combinándola con las técnicas

habituales de inmunofluorescencia, como alternativa sencilla y disponible.

### **Comentarios**

El penfigoide anti-p200 es una entidad más frecuente en adultos de edad media (<65 años) con ampollas tensas y placas urticariformes pruriginosas generalizadas. Esta clínica nos puede llevar a realizar un diagnóstico erróneo de penfigoide ampollosa o de la forma inflamatoria de la epidermolisis ampollosa adquirida (EAA). Las lesiones resuelven sin dejar cicatrices o quistes de milium. Se ha observado una alta prevalencia de psoriasis (30%) y también se ha relacionado con fármacos (penicilina) o la fototerapia PUVA. El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras enfermedades ampollosas subepidérmicas con depósitos de C3 y/o IgG lineales en la IF directa. Para evitar su infradiagnóstico se propone la realización de un método diagnóstico en 2 etapas: La IF indirecta sobre piel separada permite distinguirlo del PA, pero no de la EAA. En estos casos, la inmunohistoquímica para el colágeno iv es una técnica sencilla que permite diferenciar el penfigoide anti-p200 de la EAA y que se encontraría el colágeno iv en el suelo de la ampolla en el primero y en el techo en la segunda.

### **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA COMO COMORBILIDAD DE LA PSORIASIS**

González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Dec;107(10):823-829.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica y recidivante que afecta al 2,3% de la población española. La gravedad de esta enfermedad es variable. Existe ya una asociación demostrada entre psoriasis y diabetes mellitus, obesidad, enfermedad coronaria,

hipertensión arterial, enfermedad de Crohn, cáncer y depresión. En los últimos años se ha despertado un gran interés por las comorbilidades relacionadas con la psoriasis tanto desde el punto de vista del diagnóstico precoz como de su prevención y tratamiento y repercusión en el manejo de la psoriasis. Existe una alta prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con psoriasis. Este riesgo variará según la serie consultada oscilando entre un 1,28 y un 1,9%. Es más prevalente en casos con afectación cutánea extensa, y es independiente del uso de fármacos nefrotóxicos como antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores, así como las claras influencias de sexo y edad. Lo que sí parece estar confirmado es su relación con el estado inflamatorio de la enfermedad.

### **Comentarios**

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El desarrollo de ERC se relaciona directamente con factores de riesgo muy prevalentes en el paciente con psoriasis como la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia y el síndrome metabólico, que también son factores de RCV de forma independiente. La psoriasis tiene un mayor riesgo de ocasionar una glomerulonefritis mesangial. Diferentes tratamientos usados en la psoriasis son nefrotóxicos usados de una manera prolongada: metotrexato, ciclosporina (CSA) y AINEs. La ciclosporina puede ocasionar una ERC no recuperable cuando se usa durante periodos prolongados. Se estima que el daño renal por CSA en tratamientos superiores a 12 meses ya es un hecho. El metotrexato ocasiona daño renal por precipitación en los túbulos renales o por efecto directo del propio fármaco sobre los túbulos renales. Por todo ello en pacientes con psoriasis moderada-grave

o con artritis psoriásica deben de realizarse controles periódicos de la función renal, determinando el filtrado glomerular y la proteinuria.

### **NEUROPATÍA DE FIBRA FINA COMO RESPONSABLE DE PRURITO DE CUERO CABELLUDO EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS**

Hurliman E, Groth D, Wendelschafer-Crabb G, et al. *Br J Dermatol.* 2017 Jan;176(1):209-211.

La dermatomiositis (DM) se asocia comúnmente con el prurito del cuero cabelludo, el cual puede ser invalidante para el paciente que lo padece. Su fisiopatología no está perfectamente determinada. Los autores presentan el caso de una mujer de 42 años con AP de dermatomiositis refractaria a tratamiento convencional con cambios estructurales en las fibras nerviosas epidérmicas y dérmicas del cuero cabelludo. El estudio histológico sugirió la presencia de neuropatía de fibras pequeñas asociada con prurito del cuero cabelludo. Se establecen las hipótesis fisiopatológicas y posibles alternativas terapéuticas para esta entidad.

### **Comentarios**

El prurito es una característica cuya incidencia cada vez es superior en pacientes con DM. La incidencia de prurito en pacientes con DM juvenil puede alcanzar un 38% con implicación de cuero cabelludo y alopecia asociada. Se ha comprobado una disminución de la densidad de los nervios sensitivos epidérmicos periféricos con una franca alteración de la función nerviosa responsable de captar la sensibilidad de prurito y dolor. Desde el punto de vista terapéutico se puede tratar con gabapentina, pregabalina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina o incluso antidepresivos tricíclicos en casos de mayor gravedad.

# GENÉTICA



Javier Martín Ibañez  
David Gómez Serna

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

## SOBREEXPRESIÓN DE LA CITOQUINA BAFF Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO DE AUTOINMUNIDAD

Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. N Engl J Med. 2017;376:1615-1626.

En los últimos años, gracias a los estudios de asociación del genoma completo o GWAS (del inglés "Genome-wide Association Studies"), basados en el análisis de cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs (del inglés "Single Nucleotide Polymorphisms") a lo largo de todo el genoma, se han podido identificar cientos de regiones de susceptibilidad asociadas a enfermedades autoinmunes. Sin embargo, son pocos los genes causales de estas asociaciones identificados hasta el momento, y es aún menor el número de variantes causales identificadas así como los mecanismos subyacentes a estas asociaciones.

En este trabajo, Steri y colaboradores realizaron un GWAS en individuos con esclerosis múltiple (EM) e individuos sanos de la región de Cerdeña (Italia). A través de estos análisis, descubrieron una nueva asociación de una variante genética localizada en el gen TNFSF13B. Este gen codifica la citoquina BAFF ("B-cell activating factor"), un factor activador de linfocitos B que, además, se utiliza como diana farmacológica para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, cuando los autores trataron de

replicar la asociación de esta variante en poblaciones de otras regiones de Italia, así como de Reino Unido y Suecia, observaron que no existía tal asociación en las mismas.

Llegados a este punto, los autores realizaron un exhaustivo trabajo para dilucidar cuál podría ser la variante causal de esta asociación. Para ello, se llevó a cabo un estudio en profundidad (en inglés "fine mapping") de la región del gen TNFSF13B, así como estudios de expresión génica. Mediante esta metodología determinaron que la variante de riesgo a padecer EM es una variante rara no incluida en el GWAS previo. Concretamente, se trata de una inserción-delección en la que cinco nucleótidos son sustituidos por una adenina (GCTGT → A), siendo esta adenina el alelo de riesgo. Este cambio en la secuencia de nucleótidos da lugar a un transcrito de ARN más corto que impide que se pueda unir a su secuencia un microARN inhibidor, aumentando así los niveles de BAFF y dando lugar a una mayor respuesta humoral. Steri y colaboradores realizaron estudios en voluntarios de origen sardo, concluyendo que los niveles de BAFF en suero, así como de IgG e IgM eran mayores en aquellos individuos que presentaban esta inserción-delección.

Finalmente, los autores trataron de averiguar si esta inserción-delección también estaba asociada a otras enfermedades autoinmunes, para ello, llevaron a cabo el genotipado de esta variante en individuos con lupus eritematoso sistémico

(LES) e individuos sanos de la región de Cerdeña, así como de otras regiones de Italia y España. Tras realizar los estudios de caso-control, determinaron que existía una asociación estadísticamente significativa de esta variante con LES en todas las poblaciones testadas.

### Comentarios

Los GWAS han identificado con éxito gran cantidad de variantes genéticas asociadas al riesgo de padecer tanto EM como LES. Sin embargo, el presente trabajo demuestra la necesidad de complementar este tipo de estudios con aquellos que persiguen descubrir la causa de esta asociación; el componente funcional que subyace a la misma.

A través de este tipo de trabajos, se puede aunar la potencia de los GWAS a la hora de encontrar qué regiones génicas están implicadas en el riesgo a padecer enfermedades, con la precisión de los estudios de funcionalidad. Gracias a la complementariedad de estos dos tipos de estudio, se pueden dilucidar los mecanismos a través de los cuales actúan las enfermedades, lo que puede dar lugar al descubrimiento de potenciales biomarcadores de diagnóstico y pronóstico así como nuevas dianas terapéuticas que permitan desarrollar tratamientos más eficaces. Dada la importancia de esta nueva variante rara en la respuesta inmune humoral, resultaría de gran interés realizar estudios de asociación en otro tipo de enfermedades con un componente inmunológico.

## Próximos eventos:

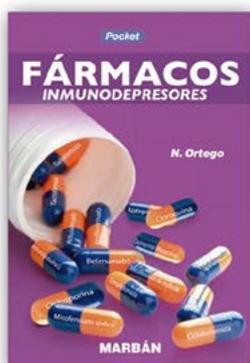


Seminario de Hipertensión Pulmonar y Autoinmunidad.  
Cádiz, 20 y 21 de octubre de 2017.

2ª Jornada de Osteoporosis Corticoidea.  
Granada, noviembre de 2017.



IX Congreso AADEA. Córdoba, 2018.



### Fármacos Inmunodepresores

Norberto Ortego

Precio: 15€

Ya a la venta en el siguiente enlace:

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

Con la colaboración de:

abbvie



NOVARTIS



AMGEN



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes