

## REPORTAJES

- **1. ESCLERODERMIA: UNA VISIÓN PRÁCTICA DE LA ENFERMEDAD**
- **2. ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL LES**

## 2 · EDITORIAL

Cuarto número  
de la revista  
Cuadernos de  
Autoinmunidad

## 3 · REVISIONES

Lupus Eritematoso Sistémico · Artritis Reumatoide · Síndrome Antifosfolípido ·  
Esclerodermia · Vasculitis Sistémicas · Enfermedad de Behçet · Síndrome de Sjögren ·  
Miopatías Inflamatorias · Embarazo en Enfermedades Autoinmunes · Inflamación Ocular ·  
Patología Dermatológica Autoinmune · Patología Digestiva Autoinmune · Hipertensión Pulmonar ·  
Genética en Patología Autoinmune · Inmunología Básica

**Cuadernos de  
Autoinmunidad**

**Año 2 Volumen 3  
Noviembre 2009**

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



**Comité Científico**

**Coordinador:**

Norberto Ortego Centeno

**Revisores:**

María Ángeles Aguirre Zamorano  
Ana-Celia Barnosi Marín  
José-Luis Callejas Rubio  
María Teresa Camps García  
Enrique de Ramón Garrido  
Ildefonso Espigado Tocino  
Francisco José García Hernández  
Rosa García Portales  
Javier Martín Ibáñez  
Norberto Ortego Centeno  
Paloma Rivera de Zea  
Ricardo Ruíz Villaverde  
José Mario Sabio Sánchez  
Julio Sánchez Román  
Jaime Sancho López  
Manuel Valenzuela Barranco

**Edición y maquetación**

**Ibáñez&Plaza Asociados S.L.**

Bravo Murillo, 81, 4º C  
28003 Madrid  
Telf. 91 553 74 62  
Fax: 91 553 27 62  
E-mail: ci@ibanezplaza.com  
Web: www.ibanezplaza.com

**Impresión**

**Alba impresores**

Soporte Válido: Solicitado  
Depósito legal: M-2346-2009  
ISSN: 1889-3031

Esta publicación no se identifica  
necesariamente con las opiniones  
y criterios expuestos por sus  
colaboradores.

# *Cuadernos de* **Autoinmunidad** *Cuarto número*

*Queridos amigos,*

*Tengo el placer de presentaros este cuarto ejemplar de Cuadernos de Autoinmunidad. En él se han incluido, aparte de los clásicos comentarios sobre artículos recientemente publicados en la literatura mundial, en el campo de las enfermedades autoinmunes, dos artículos de fondo de especial interés. Uno de ellos, eminentemente práctico, sobre esclerosis múltiple, escrito por los Dres. Vicente Fonollosa Pla, Carmen-Pilar Simión Aznar y Miquel Vilardell Tarrés, el otro, sobre aspectos básicos del lupus eritematoso sistémico, escrito por el Dr Francisco Javier Muñoz Vico, ambos de un gran interés y que reflejan el “fondo” multidisciplinario de nuestra Asociación que estamos empeñados en mantener.*

*Los tres números previos han tenido una excelente acogida, que ha superado, con creces, las expectativas iniciales. Espero que el presente no les vaya a la zaga.*

*Como siempre agradecer a todos los que hacen posible este proyecto de la manera más sincera.*

*Un fuerte abrazo a todos*

**Norberto Ortego Centeno**



Vicent Fonollosa Pla,\* Carmen Pilar Simeón Aznar,\* Miquel Vilardell Tarrés\*

\*Servicio de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas)  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona  
Universidad Autónoma de Barcelona

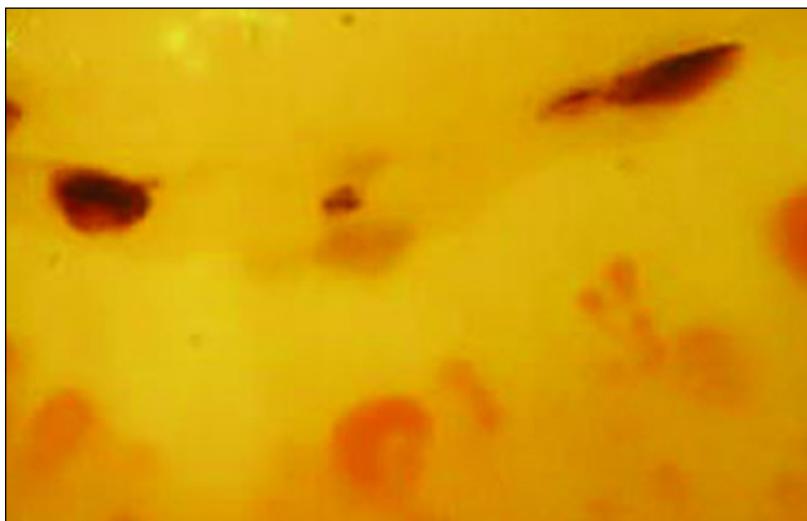
## Esclerodermia: Una visión práctica de la enfermedad

### INTRODUCCIÓN

La esclerodermia (ESC), o esclerosis sistémica, es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo de etiología desconocida con una incidencia que oscila, según las series publicadas, entre 2 y 10 nuevos casos por millón de habitantes y año. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre que se sitúa entre 5-9/1. La edad media de comienzo es alrededor de los 40 años. La interrelación entre alteraciones microvasculares, anomalías inmunitarias y trastornos en la síntesis de colágeno, sobre las que se fundamenta su patogenia, pueden explicar la heterogeneidad de su expresión clínica, así como lo impredecible de su curso evolutivo y que el tratamiento no pase, por el momento, de ser sintomático.<sup>1</sup>

### FORMAS DE PRESENTACIÓN

Las formas de presentación de la esclerodermia son diversas. El comienzo puede ser insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad y/o pérdida de peso. La historia clínica, sin embargo, más frecuente es la de una enferma que presenta fenómeno de Raynaud (FR) desde unos pocos meses a muchos años, al tiempo que nota un progresivo endurecimiento de la piel, que puede ser generalizado o limitado a las partes acras del cuerpo. El FR es la primera manifestación en casi el 90% de los



**FIGURA 1.** Paciente con fenómeno de Raynaud, sin otras manifestaciones clínicas de conectivopatía, en cuya capilaroscopia se observan dilataciones (algun megacapilar) y hemorragias. Riesgo muy alto de desarrollar con el tiempo una esclerodermia.

casos, hasta el punto de que su ausencia introduce dudas en el diagnóstico. A veces, en un número no despreciable de pacientes, el endurecimiento cutáneo está precedido por un FR de varios años de duración.<sup>2</sup> Así, pues, ante todo FR es obligado establecer si se trata de un FR primario o si puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La capilaroscopia es la técnica de referencia para distinguir el FR primario del secundario<sup>3</sup>. Con pocas excepciones, la presencia de alteraciones capilaroscópicas (sobre todo dilataciones y hemorragias) es indicativa de que el paciente desarrollará, con el tiempo, una conectivopatía, que en la mayoría de ocasiones será una esclerodermia (Figura 1)<sup>4,5</sup>. Tam-

bién ayuda a sospechar que el FR puede ser el primer signo de la enfermedad cuando se manifiesta cerca de los 40 años, si es grave y ocasiona úlceras necróticas digitales, si en la capilaroscopia del lecho ungueal, como ya se ha dicho, se observan alteraciones de la microcirculación y/o si los anticuerpos antinucleares son positivos. (Tabla 1). La esclerodermia, asimismo, se puede presentar como una manifestación visceral propia de la enfermedad (afección renal, afección respiratoria) sin afectación de la piel.

### EXPRESIÓN CLÍNICA

Las consecuencias de las lesiones vasculares, las alteraciones inmunitarias y la fibrosis hística son las que dan lu-

1	Presentación del FR después de los 35- 40 años
2	FR grave: alguna manifestación clínica (p.e.: úlceras digitales)
3	Anticuerpos antinucleares positivos
4	Alteraciones capilaroscópicas. Dilatación, hemorragias y/o pérdida capilar

**TABLA 1. Fenómeno de Raynaud y evolución a esclerodermia**

gar a las manifestaciones y complicaciones características de la enfermedad y su participación, en desigual magnitud en los enfermos, la responsable de la poliédrica expresión clínica de la esclerodermia<sup>6</sup>.

La afección cutánea es la manifestación clínica más peculiar de la enfermedad y da lugar a los dedos de las manos edematosos (“en salchicha”) de la primeras fases. Posteriormente, la piel adopta una textura dura, firme, tensa, no puede pellizcarse, se adhiere a planos profundos, y ocasiona una considerable limitación de los movimientos. Es la etapa denominada indurativa en la que desaparecen las arrugas, la abertura bucal disminuye (microstomía), se observan abundantes surcos peribucales y la esclerodactilia es manifiesta en los dedos de las manos. Con el tiempo se comprueba un progresivo adelgazamiento epidérmico y la piel se reblandece en muchas zonas del cuerpo. La extensión y progresión de la afección cutánea es variable. En realidad, la magnitud de la afección cutánea es un parámetro útil para establecer el pronóstico, a la vez que permite distinguir dos formas clínicas de la enfermedad: a) Forma limitada, en la que la induración cutánea afecta a manos, cara, pies, cuello y zonas distales a codos y rodillas, progresa de forma casi imperceptible a lo largo de los años y tiene, en gene-

ral, un buen pronóstico; constituye del 60 al 80% de los casos de esclerodermia; b) Forma difusa, en la que la afectación de la piel se extiende, además, por el tronco, progresa rápidamente (en meses) y el pronóstico es malo. Otras manifestaciones cutáneas que pueden observarse son: áreas de hipo e hiperpigmentación en cuello, axilas y flancos, así como telangiectasias y calcinosis subcutánea en zonas periarticulares de las manos y la región olecraneana<sup>7</sup>.

El FR es la manifestación más frecuente de la patología vascular subyacente. También es la manifestación clínica inicial más habitual y su presencia durante la evolución de la enfermedad se puede observar en casi todos los pacientes. En la forma limitada, el FR precede a la induración cutánea en varios años, mientras que en la difusa casi no hay diferencia temporal entre la afección cutánea y el vasospasmo<sup>8</sup>. Es más, a veces, su aparición es posterior al endurecimiento de la piel. La expresión más grave del FR son las úlceras digitales; afectan a casi la mitad de los pacientes y ya se observan en las primeras etapas de la enfermedad<sup>8,9</sup>. Las úlceras digitales constituyen uno de los problemas, por su frecuencia y repercusión, más importantes en estos enfermos; además de ocasionar intenso dolor e impotencia funcional, la casi siempre infección

acompañante puede progresar a gangrena, osteomielitis y requerir la amputación en algunos casos<sup>10,11</sup>.

Los dolores musculoesqueléticos son frecuentes y difíciles de yugular. La artropatía, en general, no suele ser erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales. La movilidad articular puede afectarse, sobre todo en los dedos de las manos al aparecer contracturas y retracciones tendinosas. En algunos enfermos, con la forma difusa, se pueden palpar roces tendinosos.

La más frecuente de las afecciones viscerales es posiblemente la digestiva. La porción esofágica es la más comúnmente afectada, aunque pueden observarse alteraciones en cualquier tramo del tubo digestivo. Más de un 80% de los enfermos tiene alteración de la manometría esofágica pero sólo la mitad presenta síntomas. Las manifestaciones de la afección esofágica son: disfagia, pirosis, dolor retrosternal, dilatación y reflujo que favorecen el desarrollo de esofagitis y estenosis esofágicas. La atonía intestinal se puede manifestar en forma de: náuseas, vómitos, distensión abdominal, obstrucción y malabsorción, muchas veces debida a sobrecrecimiento bacteriano<sup>12</sup>.

La afección pulmonar es, después de la del tubo digestivo, la segunda en orden de frecuencia. Es, además, desde hace unos años, la principal causa de muerte. Casi un 60% de los enfermos tienen síntomas respiratorios y en un 80% se descubren alteraciones en los estudios necrópsicos<sup>13,14,15</sup>. Adopta dos formas de afectación: intersticial (fibrosis) y vascular. Las manifestaciones clínicas más habituales son la disnea de esfuerzo y la tos seca. En la forma fibrótica, son característicos los crujiidos basales a la auscultación, y en la radiografía de tórax se

Autoanticuerpo	Forma clínica	Clínica
Anti-topoisomerasa I	Difusa	Fibrosis pulmonar
Anti-centrómero	Limitada	
Anti-ARN polimerasa I-III	Difusa	Afección renal
Anti-U3RNP	Difusa	Hipertensión pulmonar
Anti-PM-Scl	Limitada	Solapamiento con miositis
Anti-Th	Limitada	Afección intestinal

**TABLA 2. Autoanticuerpos específicos en la esclerodermia**

puede observar una imagen intersticial en campos inferiores<sup>15</sup>. La tomografía computarizada de alta resolución es la exploración que mejor valora la magnitud de la afección fibrótica pulmonar en la esclerodermia<sup>16</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias ponen de manifiesto la presencia de un patrón restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión del CO<sup>15,16</sup>. La afección vascular ocasiona hipertensión arterial pulmonar; es más frecuente en la forma limitada y su presencia ensombrece el pronóstico del enfermo, ya que la evolución es mala en la mayoría de ocasiones. La hipertensión arterial pulmonar puede ser secundaria a la enfermedad parenquimatosa, pero es más frecuente que la afección vascular, cuando coexiste con la intersticial, tenga carácter primario. Respecto al diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar debe indicarse la práctica de las mismas exploraciones complementarias que en la afección intersticial más la de una ecografía-Doppler cardíaca anual, sobre todo si se trata de una forma limitada, y, en caso de dudas, plantear la posibilidad de un estudio hemodinámico cardíaco<sup>13,14</sup>.

La nefropatía, cuya expresión clínica más característica es en forma de crisis renal (CRE), tiene lugar en los primeros años evolutivos de la enfermedad, predomina en la forma difusa

(sobre todo cuando el endurecimiento cutáneo se desarrolla con rapidez) y entraña un mal pronóstico. La CRE se ha relacionado con los anticuerpos anti RNA polimerasa III. Su prevalencia es alrededor del 6% y de un 10-15% entre las formas difusas. La crisis renal esclerodérmica consiste en una insuficiencia renal rápidamente progresiva con hipertensión arterial maligna (a veces, no obstante, es normotensiva), encefalopatía y retinopatía hipertensivas y, a veces, anemia hemolítica microangiopática. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad. En otras ocasiones la nefropatía solo se traduce en forma de proteinuria y/o un sedimento patológico<sup>17,18</sup>.

Las manifestaciones cardíacas no son habituales, aunque puede que estén infradiagnosticadas. Cuando están presentes, sin embargo, condicionan un mal pronóstico. Las manifestaciones clínicas que puede presentar los enfermos son: disnea, edemas, dolor anginoso y trastornos del ritmo cardíaco, secundarias a fibrosis miocárdica, pericarditis, miocarditis y/o hipertensión arterial pulmonar. Mediante estudios dinámicos se han demostrado alteraciones de la perfusión coronaria y del funcionalismo cardíaco, sin que tengan en la mayoría de casos repercusión clínica. (FR coronario)<sup>19,20</sup>.

Otras manifestaciones clínicas descritas incluyen: cirrosis biliar primaria, síndrome seco, neuropatía periférica (neuralgia del trigémino), atrapamiento nervioso (canal carpiano), hipo e hipertiroidismo y tiroiditis de Hashimoto.

### DATOS DE LABORATORIO

Entre las pruebas analíticas, los anticuerpos antinucleares y sus especificidades antigénicas son los datos que más interés tienen en el diagnóstico de la enfermedad y de sus formas clínicas. Los anticuerpos antinucleares son positivos en más del 90% de los casos. Algunos se consideran indicadores específicos de la enfermedad, como por ejemplo los antitopoisomerasa I (o anti-Scl 70), que se detectan en un 25% de los enfermos y en su mayoría pertenecen a la forma difusa; los anticuerpos anticentroméricos, también son muy característicos de la esclerodermia y se registran en un 50% del conjunto, de los que el 70-80% corresponden a enfermos con la forma limitada. Estos y otros anticuerpos se han relacionado con diferentes manifestaciones de la enfermedad: los antitopoisomerasa I con la fibrosis pulmonar y la gravedad de la afección cutánea; los anti RNA polimerasa III con la forma difusa y la afección renal; los U3 RNP con la hipertensión pulmonar y los PM-Scl, entre otros, con las formas de solapamiento (esclerodermia y miositis) (Tabla 2)<sup>21</sup>. De particular interés es la relación que se ha demostrado, en estudios recientes, entre concentraciones aumentadas de proBNP y presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia<sup>22</sup>. Otros datos de laboratorio, de carácter inespecífico, que pueden obser-

Criterio mayor
Esclerodermia proximal*
Criterios menores
Esclerodactilia
Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos
Fibrosis pulmonar bibasal**
Esclerodermia definida
Un criterio mayor
Dos o más de menores
*esclerosis proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y/o metatarso -falángicas ** en la radiografía de tórax

**TABLA 3. Criterios de clasificación para la esclerodermia (esclerosis sistémica). American College of Rheumatology (1980)**

varse son: VSG acelerada, anemia de enfermedad crónica, factor reumatoide positivo e hipergammaglobulinemia.

### DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Cuando la enfermedad presenta las manifestaciones clínicas más peculiares (fenómeno de Raynaud, induración cutánea con distribución característica, afección visceral esofágica y datos de laboratorio específicos) el diagnóstico ofrece pocas dudas. En los casos, no infrecuentes, en los que el enfermo sólo presenta fenómeno de Raynaud o afección visceral sin alteración cutánea es de gran ayuda la detección de marcadores inmunológicos específicos o de alteraciones capilaroscópicas del lecho ungueal en forma de dilataciones capilares (megacapilares), dismorfias o pérdida de capilares. Siguen aún vigentes los criterios de clasificación establecidos por el American College of Rheumatology en 1980, con el fin primordial de utilizarlos, fundamentalmente, en los estudios de investigación (Tabla 3), pero su aplicación no ha respondido casi nunca a las expectativas esperadas después de su publicación<sup>23</sup>. La realidad es que en la práctica es

más útil la clasificación de la enfermedad en cuatro formas clínicas, dando cabida en la caracterización de los subtipos a parámetros de tipo clínico, capilaroscópico e inmunológico. Esta clasificación, no sólo tiene utilidad clínica sino que permite, asimismo, establecer un pronóstico en etapas tempranas de la enfermedad (Tabla 4)<sup>1,24</sup>.

### EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

La evolución clínica de la esclerodermia es variable. La mayoría de los enfermos presentan un curso prolongado y la supervivencia se puede situar en un 60% a los 15 años del diagnóstico. Hay diferencias según el subtipo, y así, para la forma difusa es del 50%, y para la limitada alcanza el 70%. La afección pulmonar y la renal son las afecciones que establecen el pronóstico del enfermo<sup>25</sup>. El seguimiento puede ser diferente, según la forma clínica de la enfermedad. En la forma difusa se observa una rápida y extensa progresión de la afección cutánea durante los tres primeros años y es el periodo de máximo riesgo para que el enfermo presente alguna afección visceral. Las más frecuentes son la renal y la pulmonar. Durante

esta etapa se debe establecer un estrecho control de la función renal y de la presión arterial, por lo que respecta a una posible crisis renal. Las dosis elevadas de glucocorticoides favorecen la crisis renal renal esclerodérmica.

Es recomendable el control periódico (anual o bianual, según la sintomatología) de la posible afección respiratoria mediante la realización de unas pruebas funcionales respiratorias (incluyendo la capacidad de difusión del CO). En la forma limitada casi nunca se observan lesiones viscerales durante los primeros años<sup>5-10</sup>. Pero con el tiempo los enfermos pueden presentar fibrosis pulmonar y en, aproximadamente, un 19% de los casos, hipertensión arterial pulmonar. Parece, pues, aconsejable que a los enfermos con la forma limitada se les realice, cada año, una ecografía-Doppler cardíaca y unas pruebas funcionales respiratorias. En ambas formas clínicas se incluirá, en el control anual, una analítica básica. No obstante, las exploraciones complementarias tendrán como guía rectora la valoración y examen de la sintomatología que presente el enfermo en cada momento<sup>26</sup>.

### TRATAMIENTO

La esclerodermia no tiene, en la actualidad, un tratamiento curativo. Es importante, no obstante, cuando se plantea cualquier tipo de medida terapéutica, valorar los siguientes aspectos: a) tener la certeza en el diagnóstico; b) determinar el subtipo o forma clínica; c) establecer el estadio o etapa evolutiva en la que se encuentra la enfermedad; d) registrar los parámetros clínicos y analíticos que ayuden a objetivar el riesgo de presentar alguna/s de las diferentes afecciones viscerales,

Pre-esclerodermia
Fenómeno de Raynaud
Alteraciones capilaroscópicas: dilataciones-megacapilares
Anticuerpos antinucleares positivos (Anti-Scl 70, anti-centrómero, otros)
Lesiones isquémicas digitales
Forma difusa
Fenómeno de Raynaud 1 año, o menos, de evolución antes de la afección cutánea
Afección cutánea de tronco y partes acras
Roces tendinosos
Afección visceral temprana
Capilarosocopia: pérdida capilar
Anti-Scl 70 positivos (25-30%)
Forma limitada
Fenómeno de Raynaud de muchos años de evolución (>10 años)
Afección cutánea limitada a manos, cara, pies, antebrazos y piernas
Afección visceral tardía (10-15 años). Hipertensión arterial pulmonar (10-19%), calcificaciones, telangiectasias
Capilarosocopia: dilataciones (megacapilares)
Anticuerpos antinucleares positivos: anticentrómero (70-80%)
Esclerodermia sin esclerodermia
Fenómeno de Raynaud +/-
Sin afección cutánea
Afección visceral: fibrosis pulmonar, crisis renal, cardiopatía, afección digestiva
Anticuerpos antinucleares positivos (Scl-70, anticentrómero, antinucleares)

**TABLA 4. Clasificación y formas clínicas de la esclerodermia**

y e) realizar un adecuado seguimiento para diagnosticar y tratar las complicaciones.

No hay fármacos cuyos efectos tengan la capacidad de modificar el curso de la enfermedad, de manera que el tratamiento de la esclerodermia se sustenta, casi exclusivamente, en la prescripción de terapias sintomáticas guiadas por la presencia y la gravedad de las diferentes manifestaciones clínicas<sup>27</sup>. En el FR, la protección del frío y la administración de vasodilatadores como los bloqueadores de los canales del calcio (nifedipino, amlodipino, diltiazem) tienen cierta utilidad; también se puede prescribir: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina o blo-

queadores de los receptores de la angiotensina; puede asociarse al vasodilatador un antiagregante tipo ácido acetilsalicílico o clopidogrel; los casos graves, con úlceras digitales se pueden tratar con prostaciclina (i.v.), bosentan (oral) o sildenafil (oral)<sup>11</sup>. El omeprazol es, en general, eficaz en el tratamiento de los síntomas esofágicos; si se pone de manifiesto malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano es recomendable antibiotioterapia cíclica. El tratamiento de la afección pulmonar intersticial, con el que se ha conseguido algún resultado satisfactorio, es mediante glucocorticoides y ciclofosfamida en bolus, de forma cíclica, y con periodicidad variable, hasta completar dos años<sup>15,28</sup>.

Con el micofenolato se han obtenido resultados parecidos a los registrados con la ciclofosfamida, sin casi efectos adversos. Para la hipertensión arterial pulmonar se han utilizado análogos de la prostaciclina i.v. en perfusión; iloprost inhalado y el sildenafil oral; con bosentan oral -un antagonista dual de los receptores de la endotelina- se tiene ya una amplia experiencia y a dosis de 125 mg cada 12 horas se han conseguido mejoría de los parámetros hemodinámicos, de las manifestaciones clínicas y de la supervivencia en los enfermos con esclerodermia e hipertensión arterial pulmonar<sup>14,29</sup>. El tratamiento de elección en la crisis renal son los inhibidores de la enzima conversiva de la angio-

tensina ya que su uso ha mejorado el pronóstico de estos enfermos<sup>17</sup>. La miopatía inflamatoria debe tratarse con glucocorticoides y las artralgiás con analgésicos y/o antiinflamatorios.



## BIBLIOGRAFÍA

- Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia). En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 21-40
- Fonollosa V, Simeón CP, Vilardell M. La vasculopatía esclerodérmica: de la lesión vascular a la fibrosis. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 55-70
- Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3.023-30
- Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R. et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2.174-182
- Koenig M, Joyal F, Fritzler J. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3.902-912
- Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:1-15
- Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii14-18
- Fonollosa V, Simeón CP, Vilardell M. Fenómeno de Raynaud en la esclerodermia: algo más que un vasospasmo. *Med Clin (Barc)*. 2008;9:24-27
- Hachulla E, Clerson P, Launay D et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J. Rheumatol* 2007;34:2.423-30
- Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii19-24
- Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové-Boada A, Ramos-Casals M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular periférica en la esclerosis sistémica (esclerodermia). En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 87-102
- Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii36-39
- McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complicating of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii25-31
- Callejas Rubio JL, Moreno Escobar E, Martín de la Fuente, Ortego Centeno N. Hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica (esclerodermia). En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 117-136
- Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ. Enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica (esclerodermia). En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 137-158
- Wells AU, Oteen V, Valentín G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii40-44
- Espinosa Garriga G, Plasín Rodríguez MA. Nefropatía esclerodérmica. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 103-116
- Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii32-35
- Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii45-48
- Candell J, Armadans L, Simeón CP, Castell J, Fonollosa V, García del Castillo H, Vaqué J, Vilardell M, Soler J.: Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:1.138-1.145
- Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(sup 3): iii8-13
- Williams MH, Handler CE, Akram R. et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:1.485-94
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-86
- LeRoy BC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1.573-576
- Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V. et al. Mortality and prognostic factors in spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:71-5
- Egurbide Arberas MV, Eguiluz Castañón S, Bielsa Masdeu AM. Enfoque actual del diagnóstico, pauta terapéutica y seguimiento del paciente con esclerosis sistémica (esclerodermia). En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia) 1ª edición*. Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009; 159-179
- Quillian NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:636-41
- Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Selva A, Solans R, Palliza E, Muñoz X y Vilardell M. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A long term study. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2008;2:39-45
- Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hipertensión associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:642-48



Francisco Javier Muñoz Vico  
 Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

# Aspectos inmunológicos de la fisiopatología del LES

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son aquellas en las que respuestas adaptativas (es decir, específicas) a autoantígenos, son las responsables del daño tisular. Estas enfermedades se clasifican en dos tipos: sistémicas, en las que se ven afectados múltiples tejidos, y órganoespecíficas, desencadenados por antígenos específicos de tejido.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Su fenotipo clínico es muy heterogéneo, al igual que otras enferme-

dades de este grupo (por ejemplo artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva...), debido a que en su aparición y desarrollo intervienen múltiples factores genéticos, ambientales, hormonales, etc. Además, su curso clínico es muy variable, alternando en muchos enfermos las recaídas con las remisiones. El diagnóstico se realiza cuando se cumplen al menos 4 de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatólogos <sup>(1)</sup>.

Uno de los rasgos más notables del LES es la producción de autoanticuerpos específicos, de manera

similar a lo que ocurre en otras enfermedades de este grupo. Con frecuencia se encuentra relación entre su aparición y el fenotipo clínico; de este modo, se convierten en marcadores diagnósticos (y en algunos casos también pronósticos) de ciertos subgrupos de enfermos. Estos anticuerpos surgen al romperse la tolerancia que en condiciones normales establece el sistema inmune hacia los antígenos propios; al fijarse a sus antígenos correspondientes, se depositan en los tejidos, lo que conduce a fijación del complemento y reacción inflamatoria (figura 1). Los autoan-

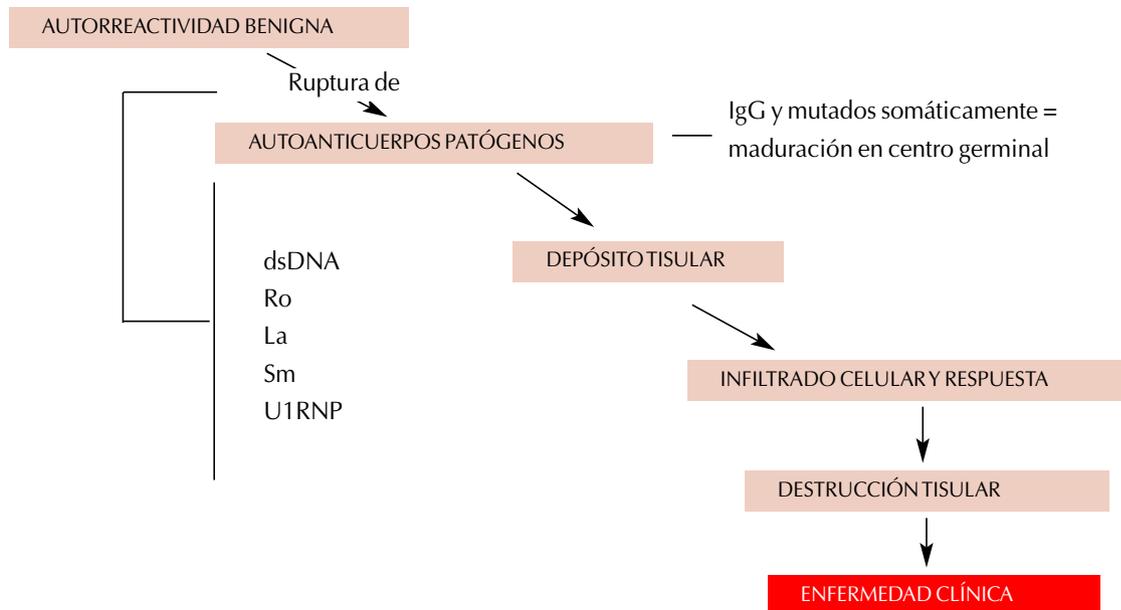


Figura 1: Esquema fisiopatológico del LES

- ▶ Deficiencias en aclaramiento de células apoptóticas e inducción de tolerancia
  - Déficits graves de **C2, C4 y C1q** (homocigotos nulos): 10%, 75% y 90%
  - Polimorfismo de **PCR y MBL**
- ▶ Asociados con presentación antigénica: **HLA-DR2, DR3 (ANTI Ro), y DR-25 (anti-La)**
  - Receptores IgG: Activadores (**Fc\_RIIA, Fc\_RIIIA, Fc\_RIIIB**) e inhibidores (**Fc\_RIIB**)
  - Umbrales defectuosos de señalización
- ▶ Alelos de **CTLA4** con menos producción de CTLA4 soluble
- ▶ **PTPN22**: fosfatasa de tirosina que reduce activación por TCR
  - Asociados a citoquinas y quimosinas
- ▶ **MCP-1** quimiotáctico para monocitos, memoria y NK
- ▶ Tirocin quinasa 2 (**tyk2**): polimorfismo que aumentan expresión de interferones tipo I
- ▶ **IRF5** (Interferón regulador y factor)
- ▶ **IL-10 y TNF alfa y beta**
  - Asociados a supervivencia celular: **FasL** y **Bcl-2**
- ▶ Combinación de alelos de susceptibilidad de bcl 2 e IL 10: riesgo x 40
- ▶ Asociados a rescate de células B: **BlyS**

**Tabla 1: Locus de susceptibilidad genética del LES (resaltados en rojo)**

ticuerpos aparecen antes que el fenotipo clínico de la enfermedad; para que éste se manifieste es necesario sobrepasar un umbral de daño tisular. Por ello no es lo mismo “inicio de la enfermedad” que “manifestación clínica”.

▶ **Bases inmunológicas**

Antes de entrar en la inmunofisiopatología del LES, vamos a hacer un recorrido, obligadamente muy somero, por el sistema inmune.

▶ **Células dendríticas (DC)**

Constituyen una de las interfases entre el sistema inmune innato (muy poco específico y sin memoria) y el adaptativo (muy específico y con memoria). Son los principales encargados de presentar antígenos a los linfocitos T. Proceden de precursores de médula ósea, comunes con monocitos y macrófagos, y se pueden distinguir dos vías de diferenciación (2):

1) Mieloide (mDC): residen en tejidos y migran a ganglios linfáticos por vasos linfáticos aferentes. Se activan

al ingerir microorganismos en un medio inflamatorio y al unirse a inmunocomplejos a través de FcγRIIa (receptor para la fracción constante de IgG). Los monocitos pueden convertirse en células dendríticas de este tipo si son estimuladas mediante las citoquinas IFN de tipo I y GM-CSF

2) Plasmacitoide (pDC; también llamadas células productoras naturales de IFNα -NIPC). Circulan en sangre y órganos linfoides. Al exponerse a virus secretan mucho IFN-I y otras citoquinas (3).

▶ **Activación inmune**

Las células dendríticas muestrean continuamente el entorno tisular en el que residen, capturando antígenos y células apoptóticas y transportándolos a través de los vasos linfáticos aferentes al ganglio linfático. Durante este viaje, los antígenos son procesados (digeridos), y algunos fragmentos peptídicos generados se unen a las moléculas de histocompatibilidad (HLA en el ser humano). En el ór-

gano linfoide el complejo HLA-peptido es presentado en la superficie de la DC, donde queda expuesto a los linfocitos T cooperadores naive (es decir, maduros, pero que aún no han encontrado su antígeno específico, y por tanto aún no se han activado). Éstos escanean, mediante su receptor específico, la superficie de las DC en busca de su antígeno; la función de estos linfocitos consiste en organizar las respuestas inmunes específicas.

La DC que proceden de un entorno no inflamatorio se mantiene en un estado inmaduro, lo que quiere decir que la presentación de antígeno al linfocito T (a través de HLA) no se acompaña de coestimulación, por lo que éstos se hacen tolerantes (véase más abajo); esto ocurre cuando la DC capta células apoptóticas y presenta antígenos propios. En cambio, cuando la DC procede de un tejido inflamatorio, madura y expresa moléculas coesti-

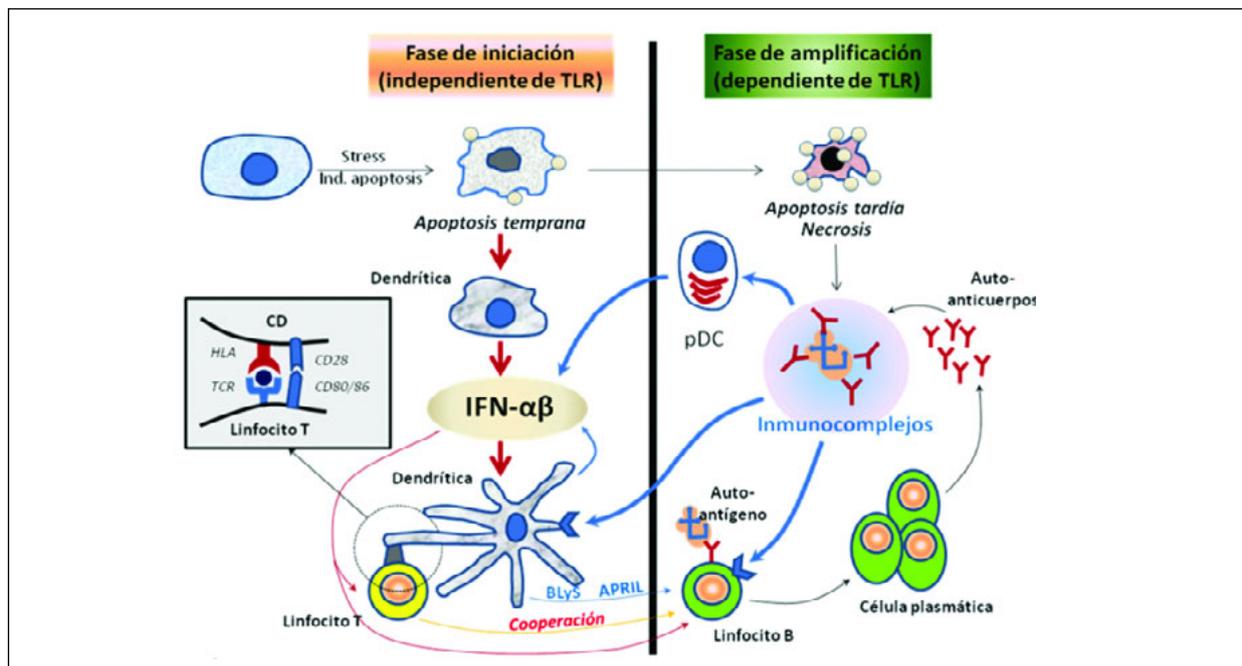


Figura 2: Modelo en dos fases de la fisiopatología del LES

muladoras, tanto solubles (citoquinas) como en superficie. Estas moléculas, junto a la expresión de péptido-HLA, inducen la estimulación de los linfocitos T, que se multiplican y se activan, convirtiéndose en T efectoras, que son capaces de colaborar en la activación de otras células inmunes: linfocito B (productora de inmunoglobulinas), linfocito T citotóxico (destructor de células infectadas) y otras.

En la interacción CD-linfocito T, las CD proporcionan a las células T naïve tres señales que determinan su función:

1. La interacción MHC-TCR garantiza la especificidad de la respuesta
2. la interacción CD28/CD80-CD86 contribuye a la coestimulación y estabilización de la sinapsis inmune,
3. Determinadas citoquinas (entre otros factores) conducen a la polarización funcional del linfocito, vía Th1, Th2, Th3, Th17...

#### ►Tolerancia

Tiene dos vertientes, complementarias<sup>(4)</sup>

**a. Central:** hace referencia a los linfocitos inmaduros en su proceso de diferenciación en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea); sufren deleción (eliminación) clonal al tomar contacto con antígenos sintetizados por células estromales.

**b. Periférica:** afecta a linfocitos maduros circulantes por órganos linfoides secundarios que son inactivados por antígenos tisulares con los que no han estado en contacto durante su diferenciación. Los mecanismos involucrados son anergia (el linfocito se hace refractario a la activación) o la supresión, mediante linfocitos T reguladores (Tregs) (5 para una revisión de las Tregs en el LES).

#### FASES

Para la explicación de la fisiopatología del LES se ha definido un modelo en dos fases<sup>(6)</sup> (Figura 2).

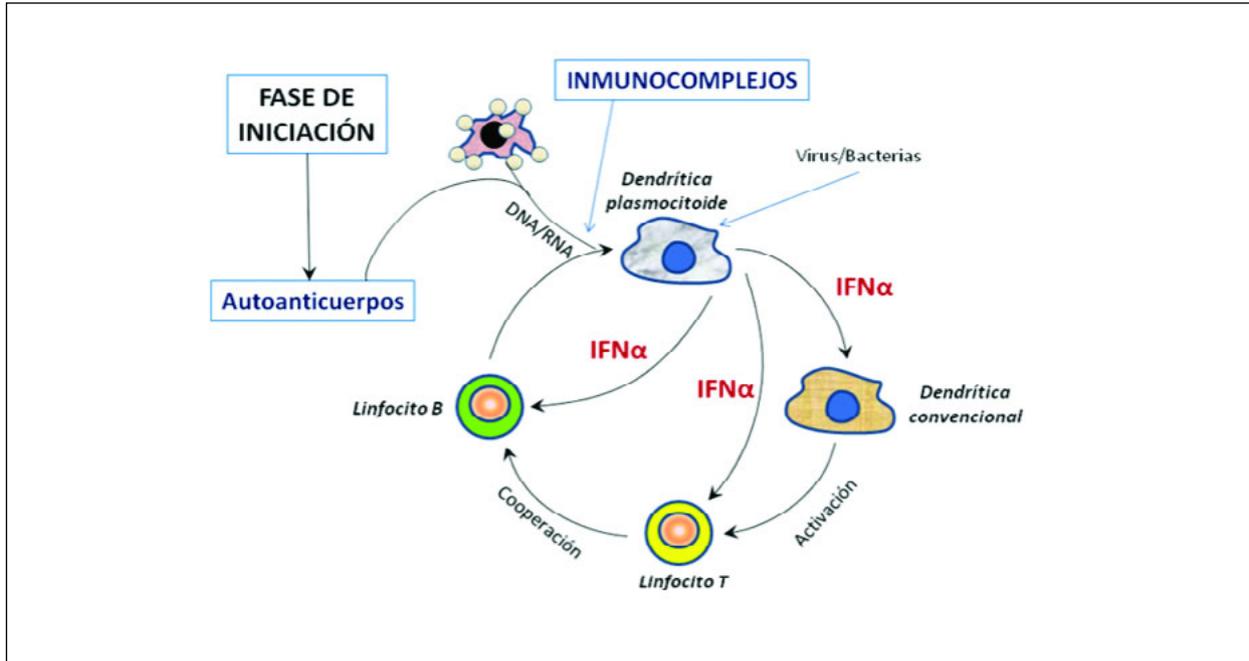
#### ►Susceptibilidad

Es sabido que el lupus posee un sustrato genético de naturaleza poligénica (revisado en 7), sobre el que actúan agentes ambientales y estocásticos que inducen el desarrollo de la enfermedad hacia las siguientes fases, y dan lugar así al fenotipo clínico.

Con técnicas novedosas como el rastreo sistemático del genoma, recientemente se han ido descubriendo locus genéticos de susceptibilidad (GWAS, 8). Muchos de ellos son genes que regulan el umbral de activación de varias vías de respuesta inmune (tabla 1). Aunque distan mucho de explicar todo este sustrato, han contribuido a aclarar muchos aspectos de la patogenia del lupus.

#### ►Iniciación

Esta fase se inicia con la eliminación de células apoptóticas. La apoptosis (o muerte celular programada) es un proceso fisiológico



**Figura 3: Fase de amplificación**

co, por el cual son eliminadas las células dañadas o redundantes (por ejemplo, células inmunes residuales tras la resolución de una infección)<sup>(9)</sup>. Se han descrito dos vías, una extrínseca inducida desde el exterior (por ejemplo por la molécula Fas), y otra que sucede cuando faltan los factores necesarios para la supervivencia celular (vía intrínseca). Es necesario distinguir el proceso apoptótico de la necrosis, que se da lugar cuando se induce un daño directo a la célula.

La eliminación de estas células sigue dos vías, dependiendo si la muerte ha sido producida por apoptosis o por necrosis. Los macrófagos reconocen y fagocitan las células apoptóticas mediante receptores específicos en la superficie de éstas, lo que promueve la liberación de mediadores antiinflamatorios como el factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), y se suprime la producción de cito-

quinas proinflamatorias. En cambio, las células y restos necróticos son fagocitados a través de mecanismos alternativos, como los receptores Fc para la fracción constante de las inmunoglobulinas, que promueven la liberación de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 $\beta$ , y la interleuquina 8.

Algunos factores solubles del sistema inmune innato (C1q, PCR, MBL y otras) incrementan el aclaramiento de células apoptóticas, y son necesarias para que este proceso se lleve a cabo de forma rápida y eficaz<sup>(10)</sup>. Estos factores parecen críticos para inducir tolerancia en los linfocitos autorreactivos. Cuando aparece algún defecto en uno de estos factores, las vías de aclaramiento son suficientes cuando el número de células apoptóticas es reducido, pero cuando es muy elevado (por ejemplo, tras exposición a patógenos

ambientales, toxinas o radiaciones), se sobrepasa la capacidad de eliminación, y restos celulares procedentes de estas células pasan a la circulación.

Esto tiene dos consecuencias. Por una parte, los autoantígenos procedentes de las células apoptóticas sufren modificaciones estructurales (metilación, defosforilación, deubiquitinación, ribosilación, transglutaminación...), revelándose determinantes antigénicos crípticos, y son conducidas a diferentes vías de presentación antigénica<sup>(11)</sup>. Por otra parte, las células dendríticas convencionales toman el relevo a los macrófagos en la eliminación de células apoptóticas en exceso. Al hacerlo, estas células liberan interferón de tipo I (IFN-I) que hacen madurar a las células dendríticas, convirtiéndolas en células presentadoras de antígeno muy eficientes, incrementando la expresión de MHC y moléculas coestimula-

CÉLULA DIANA	EFEECTO
Célula dendrítica	Supervivencia, maduración y activación, con expresión aumentada de moléculas coestimuladoras y MHC de clase I y II Aumento en la presentación cruzada a células Tc Estimulación de células Th y B
NIPC/PDC	Supervivencia prolongada, incremento en la producción de IFN-1
Monocito/macrófago	Incremento en la expresión de TLR-1, 3 y 7 Promueve diferenciación a células dendríticas mieloides Inhibe la producción de IL-12 Modula la actividad antimicrobiana; estimula la expresión de iNOS
Célula Th	Promueve la vía Th1 (aumenta expresión de IL12R, IFN $\gamma$ y T-Bet) Aumenta la activación y supervivencia de T naive y memoria
Célula Tc	Prolonga su supervivencia e incrementa su actividad citotóxica
Célula B	Activa y diferencia plasmoblastos a células plasmáticas
Células NK	Aumenta su capacidad citotóxica y producción de IFN $\gamma$

**Tabla 2: Efectos inmunomoduladores de IFN tipo I (tomado de 15)**

doras (CD80/CD86), lo que lleva a la activación de células T cooperadoras autorreactivas quiescentes. Además, las citoquinas IL-12 e IFN $\alpha$  promueven la respuesta Th1 y evitan la apoptosis en los linfocitos T activados.

Estos linfocitos T activados cooperan con las células B autorreactivas, mediante la interacción CD40/CD40L, a proliferar y diferenciarse en células plasmáticas, verdaderas fábricas de autoanticuerpos. Esta interacción es esencial para el rescate de linfocitos B autorreactivos inmaduros de la apoptosis (también lo hace la IL-4), la formación de centro germinal (lugar del ganglio linfático donde se optimiza la especificidad de los anticuerpos) y la diferenciación de células B memoria a plasmáticas (12); de hecho la expresión de estas moléculas se encuentra aumentada en linfocitos T y B de enfermos con LES.

IFN-I constituye una gran familia de citoquinas; los miembros

más relevantes desde el punto de vista inmunológico son los múltiples IFN $\alpha$  y el único IFN $\beta$  (17). Son producidas en grandes cantidades por las células dendríticas, tienen dos efectos: a) prolonga la supervivencia de los linfocitos B y aumenta su respuesta cuando sus receptores específicos son activados, y b) incrementa la expresión de BAFF/BlyS y APRIL en las DC, ambas moléculas que rescatan a los linfocitos B autorreactivos de la selección negativa, y promueven aún más la respuesta B induciendo cambio de clase de inmunoglobulina de forma CD40-independiente y diferenciación plasmacitoide (13). La producción de autoanticuerpo está facilitada aún más por la capacidad de los autoantígenos que contienen DNA/RNA de activar directamente a las células B por unión simultánea a TLR9 (véase más adelante) y BCR. De esta manera estos autoantígenos activan simultáneamente el sistema inmune innato

(vía TLR), y el adaptativo (vía receptor de inmunoglobulina).

Los autoanticuerpos producidos por las células plasmáticas, producto de la diferenciación de linfocitos B autorreactivos, forman inmunocomplejos (IC) con los autoantígenos procedentes de las células apoptóticas y necróticas. Estos IC se depositan en los tejidos, dando lugar a fenómenos inflamatorios.

Mediante este proceso, se rompe la tolerancia inducida por las células apoptóticas hacia los linfocitos autorreactivos y se sientan las bases para las reacciones autoinmunes sistémicas

### **AMPLIFICACIÓN (PAPEL FUNDAMENTAL DEL IFN-I)**

Esta fase se caracteriza por la producción por las DC (convencionales y, sobre todo las pDC) de grandes cantidades de IFN de tipo I (potentes inmunoestimuladores), dependiente de las moléculas TLR, inducida por IC (Figura 3).

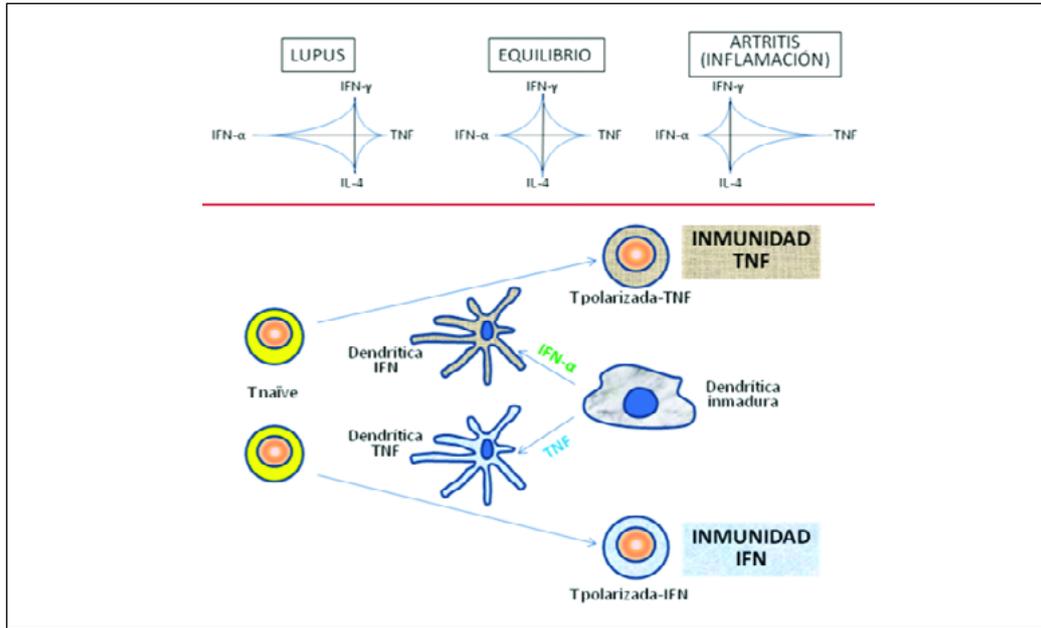


Figura 4: Rosa de los vientos de la inmunidad y la inmunopatología

En condiciones fisiológicas, las pDC producen IFN $\alpha$  en respuesta a infecciones bacterianas o virales, en buena medida debido a la interacción de sus ácidos nucleicos (DNA o RNA) con las moléculas TLR (Toll-like receptor), familia de moléculas PRR (receptores de patrones) que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, distinguibles de las moléculas del huésped)<sup>(6)</sup>. En humanos se han descrito 10 TLR, y de ellas, las que más interesan en la exposición de la patogenia del lupus son el TLR7, que reconoce RNA monocatenario, y el TLR9, que hace lo propio con DNA bicatenario rico en islotes CpG; ambas se encuentran en los endosomas celulares, no en la superficie. Los TLR activan la ki-nasa TBK que a su vez fosforila factores de transcripción como los factores reguladores 3, 5 y 7 de IFN (IRF-3, 5 y 7), que junto a otros factores adicionales inician la expresión de genes de IFN-I e IRF<sup>(14)</sup>.

Los IC generados en la fase anterior generados a partir de células apoptóticas o necróticas, compuestos por ácidos nucleicos endógenos y sus proteínas asociadas, y autoanticuerpos contra ellos, son capturados por las pDC y las DC convencionales mediante receptores para Inmunoglobulinas (concretamente Fc<sub>RII</sub>). Al ser internalizados, los ácidos nucleicos de los inmunocomplejos entran en contacto con los TLR endosomales, dando lugar a las mismas consecuencias que si se hubieran activado mediante ácidos nucleicos de patógenos, a saber, la producción de IFN de tipo I. Por ello, a estos inmunocomplejos, que actúan como inductores endógenos de la producción intensa y mantenida de IFN $\alpha$  se les denomina "interferogénicos"<sup>(15)</sup>.

► **Papel del interferón tipo I**

Este IFN $\alpha$  producido en la segunda ola, estimula aún más la respuesta autoimmune, con mayor producción

de autoanticuerpos, formación de IC y coestimulación de NIPC/PDCs. De esta manera se establece un círculo vicioso, mantenido por una producción continua de IFN $\alpha$ .<sup>(6)</sup>

La producción de IFN de tipo I induce lo que se ha venido en denominar "firma IFN" ("IFN signature")<sup>(16)</sup>. Este concepto denota el incremento en la expresión de cientos de genes regulados por IFN de tipo I. La señalización mediada por el receptor de IFN tipo I (IFNAR) activa las quinasas Tyk-2 and Jak-1, que fosforilan los factores de transcripción Stat-1 and Stat-2. Éste último asocia con IRF-9 para formar el complejo ISGF3 que interacciona con las IFN-stimulated response elements (ISRE) de los promotores de estos genes<sup>(17)</sup>, que ejercen efectos inmunoestimuladores (entre otros, maduración de células dendríticas derivadas de monocitos, desarrollo de células Th1 y T citotóxicas)<sup>(15)</sup>(Tabla 3).

### ► La inmunopatología como una rosa de los vientos (Figura 4)

Como extensión del paradigma Th1-Th2, podría considerarse que el sistema inmune está dirigido de forma dinámica por dos conjuntos de vectores: TNF/IFN-I e IL-4/IFN $\gamma$ . Los vectores convergen en un punto de equilibrio; cuando los vectores son iguales, la inmunidad es protectora, pero cuando uno de ellos prevalece sobre los demás más allá de un umbral determinado, el punto de equilibrio se mueve hacia una zona de inmunopatología; por ejemplo, si predomina el vector IFN-ab, aparece autoinmunidad mediada por IFNab (lupus). El predominio de un vector puede ser absoluta por producción incrementada de su citoquina, o bien relativa, por debilitamiento de la citoquina opuesta<sup>(18)</sup>.

Por otra parte, estos vectores dan lugar a diferentes subpoblaciones de DC, mediadoras de las distintas inmunopatologías. DC inmaduras expuestas a IFN-I o TNF darían lugar a distintas subpoblaciones de DC que polarizarán específicamente a las T naive a través de la expresión de citoquinas y moléculas coestimuladoras diferentes. También es posible que las distintas DC, mediante la expresión de proteasas diferentes generen repertorios diferentes de péptidos que seleccionen repertorios diferentes de linfocitos: así las DC-IFN podrían presentar péptidos derivados de cromatina/RNP, mientras que las DC-TNF presentarían IgFc.

### ► Resolución

En general, por sí solo, este círculo vicioso de amplificación mediado por IFN de tipo I no se interrumpe.

Es necesario el concurso de terapias inmunomoduladoras que inciden sobre algunos de los pasos cruciales de este proceso



## BIBLIOGRAFÍA

### General

Aranow C, Diamond B, Mackay M. Systemic lupus erythematosus. En Clinical Immunology. Principles and Practice. Rich RR (ed.). 3<sup>a</sup> ed. Mosby-Elsevier 2008.

### Específicas

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982; 25: 1271-77
2. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 41-52
3. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 275-306
4. Goodnow CC, Sprent J, de St Groth BF, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005; 435: 590-7
5. Kuhn A, Beissert S, Krammer Ph. CD4+CD25+ regulatory T cells in human lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 71-81
6. Baccala R, Hoebe K, Kono, DH, Beutler B, Theofilopoulos AN. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007; 13: 543-51
7. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28: 97-107
8. Criswell LA. The Genetic Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 176-83

9. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57
10. Peng YF, Martin DA, Kenkel J, Zhang K, Ogden CA, Elkon KB. Innate and Adaptive Immune Response to Apoptotic Cells. *J Autoimmun* 2007; 29: 303-30
11. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 371-75
12. Bishop GA, Hostager BS. The CD40-CD154 interaction in B cell-T cell liaisons. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 297-309
13. Mackay F, Silveira PA, Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 327-36.
14. Tailor P, Tamura T and Ozato K. IRF family proteins and type I interferon induction in dendritic cells. *Cell Research* 2006; 16: 134-40.
15. Rönnblom L, Eloranta M-L, Alm GV. The type I Interferon System in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr Rheum* 2006; 54: 408-20
16. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Papanagiannis IG, Peterson MG, et al. Coordinate overexpression of interferon- $\alpha$ -induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3958-67
17. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons ( $\alpha/\beta$ ) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 307-36
18. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in Systemic Lupus Erythematosus and other Autoimmune Diseases. *Immunity* 2006; 25: 383-92

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Enrique de Ramón Garrido.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## **EL ACIDO MICOFENOLICO (AM) ES IGUAL DE EFICAZ, PERO MÁS SEGURO, QUE LA CICLOFOSFAMIDA (CF) EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA (NL) GRAVE**

Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, et al. *Rheumatology* 2009; 48:944-52.

El AM es el primer inmunosupresor que se evalúa formalmente en el tratamiento de las formas graves de NL desde hace casi 40 años (Flank RS, et al. *Am J Kidney Dis* 43:197), y hasta ahora no se había llevado a cabo un estudio de las características del ALMS (Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103) en el lupus eritematoso sistémico (LES). No obstante, todavía existen algunas cuestiones por resolver en relación con la eficacia y seguridad del AM. Hasta ahora se habían publicado cuatro revisiones sistemáticas sobre el tema, tres de ellas a texto completo y una como resumen en una comunicación a un congreso, pero las medidas del efecto combinadas de los diferentes resultados no fueron coincidentes. En esta nueva revisión sistemática, se han añadido otros

estudios aparecidos recientemente (se incluye un total de 847 pacientes) y se ha intentado corregir algunos problemas metodológicos para mejorar la consistencia de los datos. Se ha valorado la heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios, y llevado a cabo un análisis de meta-regresión para identificar los factores de los pacientes (sexo, edad, duración del LES o la NL, porcentaje de pacientes con nefritis clase IV y etnia) o de los ensayos clínicos (tamaño muestral, duración del estudio, proporción de pacientes que recibieron CF y calidad metodológica), que pudieran ser responsables de ésta. Para valorar la robustez de los estimadores del efecto, se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad (eliminación de la publicación, que es una prolongación de otra anterior, en relación con la vía de administración de la CF -oral o iv-, en función de la calidad de los ensayos clínicos y mediante el cálculo de los riesgos relativos de los resultados secundarios [mortalidad, insuficiencia renal crónica terminal y efectos adversos] determinados como densidad de incidencia). Los autores concluyen que el AM es

comparable a la CF para la remisión de la NL a los 6 meses de iniciado el tratamiento. (RR 1.05; IC95%: 0.95-1.17). Este modelo mostró cierta heterogeneidad, y el estudio de meta-regresión mostró que las etnias diferentes a la blanca y asiática (negros e hispanos) contribuyeron de manera significativa a ella. Por lo que respecta a las variables secundarias, mortalidad e insuficiencia renal crónica terminal, no hubo diferencias entre ambos. Hubo un menor riesgo significativo de amenorrea y leucopenia en los pacientes que recibieron AM, que también presentaron menos infecciones por herpes y neumonía, aunque tenían mayor tendencia a la diarrea.

### **COMENTARIOS**

Esta revisión sistemática (nivel de evidencia, 1a; grado de recomendación, A), trata de resolver los problemas metodológicos característicos de estos estudios. Los aspectos relativos al diseño de los ensayos clínicos, el tipo de paciente incluido y las características de las intervenciones, son muy importantes a la hora de dar validez a los resultados obtenidos en un meta-análisis. En este estudio, el

análisis de meta-regresión mostró que la heterogeneidad del modelo que evaluó la medida del efecto de la variable principal, tasa de remisión de la NL, puede explicarse por las diferentes etnias que se incluyeron en los 10 ensayos clínicos seleccionados. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el análisis de subgrupos del estudio ALMS, lo que refuerza sus conclusiones.

## **TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA MEMBRANOSA (NLM). ¿TAMBIÉN EN ESTE CASO HAY QUE AÑADIR INMUNOSUPRESORES PARA LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN?**

Austin HA, III, Illei GG, Braun MJ, and Balow JE. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901-11.

El grupo del Clinical Centre of the National Institutes of Health (NIH) publica este ensayo clínico controlado y aleatorizado (nivel de evidencia Ib-, grado de recomendación D) sobre la eficacia y seguridad de la ciclofosfamida (CF) y la ciclosporina (CP) en el tratamiento de la NLM pura. Se incluyeron 42 pacientes, de un único centro, que fueron tratados con prednisona (PD) oral en días alternos (1 mg/kg durante 8 semanas, con reducción progresiva hasta los 10 mg/m<sup>2</sup>, siempre a días alternos, mantenido durante un año). Quince pacientes recibieron también CFiv, a dosis de 0.5-1gr/m<sup>2</sup> (control de la tolerancia mediante el recuento de leucocitos en sangre), bimensual, durante un año, y a otros 12 pacientes se les añadió CP oral, a dosis de 5

mg/kg de peso, dividida en dos dosis al día, durante 11 meses. El resultado principal del ensayo fue el tiempo hasta la remisión completa (proteinuria < 300 mg/día) o remisión parcial (proteinuria < 2.0 g/día y reducción > 50% con respecto a la basal) durante el primer año de seguimiento. La probabilidad de remisión al año fue del 27%, 60% y 83% en los pacientes tratados con PD, CFiv y CP, respectivamente. Por otra parte, la recidiva del síndrome nefrótico tras la finalización del tratamiento fue más frecuente en el caso de la CP que en el de la CFiv. En el análisis multivariante, el tratamiento con PD y la proteinuria al inicio > 5 g/24 horas, pero no la raza/etnia, fueron los factores relacionados con menor probabilidad de remisión. Los efectos adversos observados incluyeron diabetes (un paciente en tratamiento con PD y dos con CP), neumonía (un paciente con PD y otro con CP) y herpes zóster localizado (dos pacientes en tratamiento con CFiv).

### **COMENTARIOS**

Se trata de un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se lleva a cabo un análisis por intención de tratar. Hasta aquí sus aspectos positivos. Es difícil pormenorizar todas las debilidades del estudio, en gran medida compartidas por el estudio NIH "pivotal" en la NL (Austin AH, et al. *N Engl J Med* 1986;314:614.). El estudio no es enmascarado, aunque es difícil hacerlo con este diseño y el resultado principal, la reducción de la proteinuria, es bastante objetivo. El tamaño muestral es muy pequeño, por lo que los intervalos de confianza son muy grandes y los resultados imprecisos. No parece garantizada la

ocultación de la aleatorización. Siete pacientes con función renal deteriorada no se aleatorizaron al brazo de CP. El periodo de inclusión del estudio se prolongó durante 12 años, entre 1988 y 1999. No se utilizó en todos los pacientes tratamiento adyuvante con IECAs o ARaII durante el año de tratamiento del estudio. Se hacen cambios en el protocolo cuando los pacientes no responden y "no se aclara en los resultados en cuántos de ellos se hizo". La mayoría de los pacientes son de raza negra, por lo que no es posible sacar conclusiones para otras etnias/razas. La tasa de respuesta a la CP es espectacular, comparada con la PD, en lo que la referida exclusión de pacientes con función renal deteriorada puede haber influido, aunque en el análisis no observan relación entre ellos. En resumen, la lectura de esta publicación y la anterior es una buena ocasión para reflexionar sobre la calidad de los ensayos clínicos en el tratamiento de la NL y del LES en general y el valor que en este sentido debe dársele al estudio ALMS, así como las dificultades que existen a la hora de llegar a conclusiones sólidas en estas situaciones tan complejas.

## **TIBOLONA EN EL TRATAMIENTO DE MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) POSTMENOPÁUSICAS**

Vieira CS, Pereira FV, de Sa MF, et al. *Maturitas* 2009; 62:311-6.

En este estudio piloto se incluyeron 30 pacientes postmenopáusicas con LES, de un solo centro, para estable-

cer el efecto de la tibolona en la frecuencia de brotes de actividad de la enfermedad. Las pacientes se encontraban inactivas o bien controladas y se les asignó, aleatoriamente (solo se menciona este punto, pero no se detalla el procedimiento), Tibolona (2.5 mg/día, oral) o placebo, durante 12 meses. Ambos grupos tenían características similares al inicio del estudio. Además de la frecuencia de brotes de actividad del LES, medidos con SLEDAI, se determinaron los datos analíticos e inmunológicos de actividad, el perfil lipídico y peso, y una escala de medida de síntomas de hipoestrogenismo (índice de Kupperman). No se indica, pero no debió perderse ningún paciente de seguimiento. Tres pacientes se retiraron por presentar brote de actividad. El estudio fue doble ciego, aunque no se garantiza el ocultamiento previo a la aleatorización y no se aclara si el análisis se hizo por intención de tratar. Pudo observarse una mayor reducción del índice de Kupperman en las pacientes tratadas con Tibolona, frente a las que recibieron placebo. Tanto la ac-

tividad de la enfermedad como la frecuencia de brotes (2/15 [13.3%], frente a 1/15 [6.7%];  $p=0.54$ ), que fue el resultado principal de evaluación de eficacia, fueron iguales en los dos grupos y los 3 brotes fueron leves o moderados. También se observaron diferencias en los niveles de triglicéridos plasmáticos y colesterol-HDL.

### COMENTARIOS

El LES es un síndrome que afecta mayoritariamente a las mujeres. Actualmente, la edad media de las pacientes que se siguen en las diferentes series coincide prácticamente con la de la perimenopausia, por lo que debemos ocuparnos también de este problema. Este ensayo clínico controlado, aleatorizado (nivel de evidencia Ib-, grado de recomendación D) debe valorarse en diferentes sentidos. Por una parte, evalúa formalmente la utilidad de la Tibolona, que puede ser una alternativa a la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos y/o progestágenos en las pacientes menopáusicas con LES que

presentan importantes manifestaciones de hipoestrogenismo, sin el riesgo de provocar brotes de actividad de la enfermedad. La tibolona es eficaz en el control de los síntomas vasomotores y la prevención de la pérdida de masa ósea, así como en la mejora de la vida sexual y la libido en mujeres postmenopáusicas (Nathorst-Boos J, Hammar M. *Maturitas* 1997; 26:15; Castelo-Branco C, et al. *Maturitas* 2000; 34:161). No obstante, el estudio tiene un tamaño muestral muy pequeño, solo valora pacientes inactivas y no incluye aquellas enfermas que presentan alguna de las contraindicaciones establecidas para la THS convencional. Además, el periodo de seguimiento es tan solo de un año, escaso para detectar otros efectos adversos del tratamiento. Por último, debemos destacar la importancia que tiene llevar a cabo este tipo de estudios piloto, que pueden abrir vías para el desarrollo de otros de mayor envergadura que demuestren de forma solvente la eficacia y seguridad de las intervenciones en el LES.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales. Servicio de Reumatología.

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

## TERAPIA BIOLÓGICA Y EMBARAZO EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Evelyne Vinet, Christian Pineau, Caroline Gordon, et al. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2009; 61:587-592.

La mayoría de las enfermedades reumáticas de origen autoinmune afectan a mujeres en edad fértil y aunque algunas de ellas mejoran con el embarazo, en ocasiones se requiere tratamiento durante todo el periodo de

gestación. Las opciones de tratamiento son limitadas ya que la mayoría de fármacos son teratogénicos. Hasta el momento actual, la FDA clasifica al grupo de fármacos biológicos como no seguros durante el

embarazo, en parte debido a la ausencia de estudios bien controlados.

En el trabajo que se comenta se realiza una revisión sistemática de la literatura con objeto de identificar todos los estudios en humanos, fetos y recién nacidos, que han estado expuestos a fármacos biológicos durante el embarazo y/o lactancia, posteriormente se establecen diferentes recomendaciones sobre la seguridad. La categoría B significa ausencia de daño definido pero evidencia insuficiente, en este grupo se clasifican los anti-TNF con capacidad de atravesar la placenta, sobre todo los anticuerpos monoclonales. Un estudio con 417 mujeres con AR embarazadas en tratamiento con anti-TNF, la mayoría etanercept (81%), no observó diferencias significativas con la población general, en cuanto a incidencia de abortos y partos pretérmino. Otros estudios con menor tamaño muestral sí han demostrado un aumento de partos pretérmino y trisomías en el cromosoma 18 con malformaciones congénitas. En el BIOBADASER, que corresponde al registro español de efectos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, se han comunicado 14 embarazos en pacientes tratadas con anti-TNF (8 etanercept, 4 infliximab y 2 adalimumab), no se registraron malformaciones congénitas ni terminación anormal del embarazo. Por otro lado, en algunos casos se ha descrito una asociación entre niveles de TNF- $\alpha$  y abortos espontáneos recurrentes. En algunas series de casos se han utilizado anti-TNF, comparado con anticoagulantes e inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis, en el tratamiento de mujeres con problemas de infertilidad, sin encontrar una mayor incidencia en anomalías congénitas o com-

plicaciones en el parto en las mujeres que recibieron anti-TNF. Otra categoría, según la clasificación de la FDA, es la C con evidencia insuficiente en cuanto a su seguridad durante el embarazo, en este apartado se incluyen rituximab y abatacept, con experiencia limitada y escasa en la revisión de series de casos. En este sentido, se han recogido más datos de pacientes con linfoma y expuestas a rituximab que en patología reumática autoinmune, donde sólo se comentan casos aislados con escasa relevancia en el curso del embarazo y en el parto; en casos aislados, se ha detectado depleción transitoria de granulocitos en recién nacidos, sin infecciones y con resolución completa en pocas semanas. No existen datos de exposición a abatacept y anakinra durante el embarazo y tampoco se sabe si pueden ser excretados en la leche materna.

### COMENTARIOS

En los próximos años, con los resultados de estudios postcomercialización y recogida de datos prospectivos, tendremos un mejor conocimiento de los efectos adversos de estos fármacos durante la exposición en diferentes etapas del embarazo y así poder compararlos con otros fármacos teratogénicos que se usan normalmente en combinación (metotrexato y leflunomida). Los estudios en este sentido son necesarios dado que los fármacos biológicos son una alternativa terapéutica importante en pacientes con actividad persistente y grave y deseo de gestación.

### INFECCIONES Y TERAPIA BIOLÓGICA

Haroon N, Inman RD. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:397-403.

El efecto de la terapia biológica es reducir el nivel de inflamación y la respuesta inmune y esto conlleva un cierto grado de inmunosupresión y un aumento del riesgo de infecciones. En el artículo comentado se revisan algunos aspectos de las complicaciones infecciosas con el uso de terapias biológicas publicadas en el último año. Se ha descrito que el riesgo de infección es mayor al inicio del tratamiento, de tal forma que si no aparecen en los 2 primeros años las posibilidades se reducen en los siguientes. Un estudio realizado en 4.000 pacientes con AR detectó un riesgo relativo (RR) para infecciones relacionadas con anti-TNF de 1.43 (95% IC; 1.18-1.73) durante el primer año de tratamiento, que se redujo a 1.15 (95% IC; 0.88-1.51) en el segundo año. Respecto a la indicación de vacunas, un estudio llamado ELISPOT dirigido a valorar la función de células T en niños en tratamiento con dosis bajas de metotrexate (n=5) o etanercept (n=5), se compararon las respuestas a vacunas con niños sanos de la misma edad (n=22). Los resultados mostraron un menor título de anticuerpos en los niños con AIJ comparados con niños sanos, aunque la reactividad de células T fue mayor. La guía ACR recomienda vacunar frente a neumococo, influenza y hepatitis B. Las vacunas de virus vivos deben evitarse en estos pacientes.

En relación al riesgo de infecciones según el agente biológico utilizado, el estudio COMET compara la incidencia de infecciones en pacientes con metotrexato en monoterapia y otro grupo con etanercept, observando un mayor riesgo de infecciones graves y reactivación de herpes zoster en el grupo de meto-

trexato. Otro estudio abierto, de 8 años de duración en 26 pacientes con AIJ, detectó sólo una complicación infecciosa en los últimos 4 años (pielonefritis), frente a las 8 registradas en los primeros 4 años del tipo gastroenteritis, sepsis, absceso dental, apendicitis, herpes zoster y heridas infectadas. Al comparar el riesgo de infecciones en pacientes con AR en tratamiento con salazopirina y/o etanercept, casi todos los trabajos coinciden en un mayor riesgo significativo para el grupo de etanercept. En relación a infliximab destacan los resultados del estudio IMPACT con 109 pacientes y ausencia de infecciones graves. En el estudio de Braun et al., que incluyó 43 pacientes con espondilitis anquilosante seguidos durante 3 años, sólo uno tuvo una infección grave (tuberculosis esplénica). En series con mayor número de pacientes y en escalada de dosis de infliximab, hay un aumento de infecciones graves, la mayoría neumonías. Burmester et al. han revisado las infecciones con adalimumab en los últimos 10 años y en más de 19.000 pacientes de 36 ensayos clínicos (AR, AIJ, APs, EA, psoriasis y enfermedad de Crohn). Las infecciones graves por 100 pacientes/año según enfermedad fueron: AR 4.65; APs: 2.81; AIJ: 1.11; EA: 2.76; psoriasis: 1.32; enfermedad de Crohn: 5.18. La mayoría fueron neumonías y abscesos, tuberculosis en 53 pacientes y 39 infecciones oportunistas. Los datos de rituximab pertenecen a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos más importantes y la mayoría han recibido anti-TNF previo; en un estudio con 185 pacientes no se encontró un mayor riesgo de infecciones a pesar de la depleción de células B. El estudio

STREAM a 5 años, valora la incidencia de infecciones tras el uso de tocilizumab en pacientes con AR y fracaso previo a un FAME, la tasa de eventos fue de 5.7/100 pacientes/año.

### COMENTARIOS

Diferentes sociedades científicas han elaborado protocolos para la prevención de infecciones, el mejor ejemplo es el cribado de tuberculosis. Considero que la mejor fuente de datos para los estudios de seguridad de estos fármacos es la información obtenida de los registros y no de los ensayos clínicos.

## RELACIÓN ENTRE EROSIÓN FOCAL Y OSTEOPOROSIS GENERALIZADA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON ARTRITIS REUMATOIDE

Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1624-31.

Más de la mitad de los pacientes con AR de larga evolución (> 10 años) tienen erosiones localizadas y el riesgo de fracturas en estos pacientes se duplica respecto a la población general. La relación entre las erosiones y la osteoporosis generalizada no es un fenómeno bien conocido, aunque se cree que son manifestaciones que se derivan de una misma cascada inflamatoria, tanto en las formas localizadas como sistémicas. Diferentes tipos celulares (osteoblastos y osteoclastos) y citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , RANKL) están claramente implicadas en la fisiopatología de la enfermedad ósea asociada a la AR. En este estudio, se recogen los datos de DMO y radio-

grafías de manos de una cohorte de mujeres postmenopáusicas con AR, con el objetivo de establecer una posible relación entre la presencia de erosiones y existencia de osteoporosis. Se incluyeron 163 mujeres sin tratamiento para osteoporosis a las que se le realizaron DMO de cadera y columna lumbar, radiografías de manos y cuestionarios. Respecto a la radiografía de manos se aplicó el método de Sharp y la relación entre DMO y erosiones fue medida utilizando el coeficiente de correlación de Spearman y método de regresión lineal ajustado. Las características principales de las pacientes fueron: AR de larga evolución (13.7 años), la mayoría en tratamiento con FAME, 63% con FR positivo, media de HAQ modificado de 0.7 y media del DAS28 de 3.8. Se encontró correlación significativa entre la puntuación de erosiones y la DMO total de cadera ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.0001$ ), pero no de raquis lumbar ( $r = -0.09$ ,  $p = 0.27$ ). La DMO de cadera fue significativamente más baja en pacientes con FR positivo ( $p = 0.02$ ) y en aquellos en tratamiento con anti-TNF. En el modelo multivariante se incluyeron edad, índice de masa corporal y dosis acumulada de glucocorticoides, sin encontrar asociación significativa con DMO y erosiones focales. Los resultados de este estudio muestran una asociación entre DMO de cadera y erosiones focales en mujeres postmenopáusicas con AR de larga evolución, que desaparece tras ajustar por otras variables clínicas.

### COMENTARIOS

Es importante conocer los mecanismos etiopatogénicos de la afectación ósea en la AR ya que la erosión es el signo más incapacitante de la enfermedad. De hecho, uno

de los objetivos primarios de eficacia de los nuevos fármacos es la inhibición de la progresión radiográfica. Establecer la causa que produce la osteoporosis es compleja y probablemente multifactorial en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica con otros factores implicados. En algu-

nos estudios (BeSt) se ha encontrado mayor asociación entre osteoporosis generalizada y número de erosiones en fases iniciales de la enfermedad (< 2 años) sugiriendo que éste sería un subgrupo interesante para futuros estudios. Un nuevo agente terapéutico, en concreto denosumab (anticuerpo mo-

noclonal dirigido contra RANKL), ha demostrado eficacia en las manifestaciones óseas de la AR y por tanto en reducir el número de erosiones. Se requieren más estudios para clarificar la relación entre osteoporosis e inflamación y poder establecer medidas efectivas de prevención y tratamiento.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO



María Teresa Camps García.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y ASPIRINA PARA ABORTOS DE REPETICIÓN: RESULTADOS DEL ENSAYO HepASA CONTROLADO Y ALEATORIZADO

LaskinCA, Spitzer KA, Clark CA, et al. J Rheumatol 2009; 36(2):279-287

De todos es conocido que las pérdidas fetales es la patología obstétrica más frecuente asociada al síndrome antifosfolipido y que aún no existe consenso en como tratar a estas pacientes. Existen publicados resultados de 8 ensayos clínicos aleatorizados que comparan dos grupos de tratamientos: heparina de bajo peso molecular o fraccionada a dosis profiláctica junto a aspirina a bajas dosis, frente a solo aspirina. Los resulta-

dos son dispares, unos encuentran más favorable el tratamiento combinado y otros el de solo aspirina.

Los autores de este artículo comunican los resultados de un nuevo ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado (HepASA), en el que comparan estas dos formas de tratamiento: heparina de bajo peso molecular (HBPM) y aspirina a dosis bajas frente a solo aspirina en pacientes con abortos de repetición, por diferentes causas.

Las pacientes incluidas son mujeres con historia de dos o más abortos y al menos una de las siguientes alteraciones analíticas: positividad de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), o trombofilia adquirida, o positividad de ANA. Los aPL considerados para la inclusión en el estudio fueron: presencia del Anticoagulante Lúpico (AL) y/o positividad de Anticuerpos Anticardiolipina: (aCL): aCL IgG >15

UGPL o aCL IgM >25UMPL. El primer objetivo del ensayo HepASA era investigar si el tratamiento con HBPM mas aspirina resultaba en un aumento de frecuencia de niños vivos comparados con el tratamiento de aspirina sola. El objetivo secundario era comparar efectos adversos y la incidencia de pérdida de masa ósea en los dos grupos.

En un periodo de 4 años reclutaron a 859 mujeres con abortos de repetición, solo 88 (10,2%) cumplían los criterios de inclusión y formaron el grupo de estudio al quedar de nuevo embarazadas. Estas 88 fueron aleatorizadas, 45 a recibir HBPM a dosis profiláctica junto a aspirina (81 mg/día) y 43 a tomar solo aspirina (81 mg/día). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a datos demográficos, historia obstétrica, o perfil analítico. Cuarenta y dos pacientes de las aleatorizadas

fueron positivas para aPL: 25 para aCL IgG, 6 para aCL IgM y 15 para AL; algunas pacientes fueron positivas para dos aPL. El 22% tenía alguno de los marcadores de trombofilia, todas heterocigóticas. Ninguna paciente del estudio tuvo antecedentes de trombosis previas. En cuanto a la frecuencia de niños vivos fue similar en ambos grupos: 77,8% en el grupo de heparina y aspirina frente a 79,1% en el grupo tratado con solo aspirina. Hubo dos prematuros, uno en cada brazo terapéutico, y una sola muerte, en el grupo de la aspirina, secundaria a incompetencia cuello uterino a las 22 de semanas. Tampoco hubo diferencias en el peso de los recién nacidos de los dos grupos. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos ni tampoco en cuanto a los valores de la DMO entre los dos grupos.

Por lo tanto, los autores concluyen que el uso de heparina profiláctica mas aspirina, en mujeres con abortos de repetición, no es tan beneficioso como originalmente se creía, encontrando la misma eficacia en los pacientes tratados con aspirina.

### COMENTARIOS

A pesar de ser un ensayo clínico, pienso que el estudio tiene importantes limitaciones: es un estudio abierto, el tamaño muestral es muy pequeño, estudian poblaciones heterogéneas (SAF, trombofilias, pacientes con ANA positivos), lo que todavía reduce más el tamaño muestral de pacientes con SAF, los niveles de aCL incluidos son muy bajos, poniendo en duda si en realidad las pacientes clasificadas como SAF lo eran en realidad.

En definitiva, a pesar de las limitaciones, las conclusiones de este estudio nos indica que la HBPM junto a aspirina no aporta mayor eficacia que la aspirina sola, en el tratamiento de pacientes con abortos de repetición y síndrome antifosfolípido.

Por lo tanto, sigue sin existir consenso en como debemos tratar a estas pacientes. En mi opinión, en pacientes con SAF y patología obstétrica, sigue siendo el clínico el que, basándose en la evidencia publicada, debe decidir la mejor alternativa.

### ASOCIACIÓN GENÉTICA DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO CON EL STAT4 Y BLK, PERO NO CON BANK1 O IRF5

Hong Yin, Borghi MA, Delgado-Vega AM, et al. *Arthritis Rheumatism* 2009; 8: 2468-2471

El Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) se define por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, fenómenos tromboticos recurrentes y/o morbilidad en el embarazo, en ausencia de enfermedad autoinmune sistémica subyacente. Sin embargo, en estos pacientes se han descrito manifestaciones sistémicas y marcadores serológicos comunes al Lupus Eritematoso Sistémico (LES). A pesar de estas similitudes solo una minoría de pacientes con SAFP desarrollan LES a lo largo de su evolución. Por ello, el objetivo de este estudio fue investigar si el análisis de los genes susceptibles para el LES, en los pacientes con SAFP, pueden dar alguna explicación para tal discrepancia.

Recientemente se ha confirmado que en el LES existe susceptibilidad

genética para el IRF5 y el STAT 4, y menos para el BLK y BANK1. Basados en estos datos los autores especulan que la escasa frecuencia de pacientes con SAF que evolucionan a LES, a pesar de similitudes clínicas y serológicas, podrían ser explicadas por diferencias genéticas entre las dos enfermedades.

Para conseguir los objetivos, seleccionaron a 133 pacientes con SAF primario, clasificados de acuerdo a los criterios de Sidney, y 468 sujetos sanos de la misma área geográfica, y estudian 3 polimorfismos de nucleótidos en IRF5 (rs2004640, rs2070197 y rs10954213), 4 polimorfismos de nucleótidos en STAT4 (rs1467199, rs3821236, rs3024866 y rs7574865), 2 en BANK1 (rs10516487 y rs3733197) y 1 en BLK (rs2736340). Encuentran que los pacientes con SAFP tienen una muy buena asociación genética con el STAT4 y BLK (OR 2,19 para el rs7574865 y 2.06 para el rs2736340), pero muestran una débil asociación con IRF5 y ninguna con el BANK1.

A la vista de estos resultados, los autores concluyen que estas diferencias genéticas entre las dos enfermedades pueden contribuir de alguna forma a explicar que, a pesar de las similitudes clínicas y/o serológicas entre ellas, los pacientes no desarrollen LES con mayor frecuencia.

### COMENTARIOS

Este artículo pone de manifiesto la gran importancia de los estudios genéticos. Sería muy interesante diseñar en nuestra área geográfica un estudio genético de estas mismas características, para ver si demostramos al igual que Marta Alarcón y col, tales discrepancias genéticas entre ambos grupos.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno. Raquel Ríos Fernández.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

## N-ACETILCISTEINA INTRAVENOSA: ¿OTRA OPCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD Y LAS ÚLCERAS ISQUÉMICAS EN LA ESCLERODERMIA?

Roato E, Borghese Fm, Pisarri S, Selkano F. *Clinical Rheumatology* 2009; publicado online: 20 Agosto.

El fenómeno de Raynaud (FR) y las úlceras digitales son una complicación frecuente y de gran impacto en la calidad de vida en los pacientes con esclerodermia (ES). La gran cantidad de opciones terapéuticas disponibles nos dan una idea de la dificultad de su tratamiento. En este artículo, los autores nos dan a conocer los resultados de un estudio prospectivo, sin grupo control, que incluyó 50 pacientes diagnosticados de ES, con úlceras digitales, en el año previo, a pesar de tratamiento vasodilatador, que fueron tratados con N-acetilcisteína (NAC) intravenosa.

Se eligió este fármaco por sus conocidos efectos antioxidantes, ejercidos a través del glutatión, del que es precursor, por la eliminación de los peróxidos y el mantenimiento del ascorbato y el a-tocoferol en su estado reducido.

El fármaco se administró cada 14 días, en una dosis de 15 mg/kg/h durante 5 horas consecutivas. La mediana de tratamiento fue 3 años (1-6 años). Se permitió la administración concomitante de otros fármacos orales para el tratamiento del FR, salvo los inhibidores duales o selectivos de la endotelina. Se consideró la presencia de una úlcera cuando hubo pérdida de epitelización. No se consideraron úlceras las fisuras o la extrusión de calcio por calcinosis. Solo se consideraron las úlceras distales a la articulación interfalángica proximal, que se evaluaron coincidiendo con cada infusión de NAC. Además del recuento de úlceras, se evaluó la gravedad del dolor según una escala EVA, en cuya cumplimentación se entrenó a los pacientes; y la presencia de FR, medida en número de ataques, y en gravedad según una escala EVA, entre los meses de Octubre a Marzo (14 días cada 3 meses), entre Enero de 2001 y diciembre de 2008.

La variable principal analizada fue la diferencia en el número de úlceras entre el periodo de tratamiento y el periodo pretratamiento. Se consideraron variables secundarias la gravedad del dolor por las úlceras, el número de ataques de FR y la gravedad de los mismos.

La cantidad de úlceras en el periodo pretratamiento fue de  $4,5 \pm 3,1$

(1-14) y en el periodo postratamiento  $0,81 \pm 0,79$  (0-3) ( $p < 0,0001$ ). La valoración del dolor por parte del paciente pasó de  $6,88 \pm 2,62$  a  $3,30 \pm 1,80$  ( $p < 0,0001$ ). En cuanto al FR, el número de episodios pasó de  $7,18 \pm 3,87$  a  $3 \pm 1,92$  por día ( $p < 0,0001$ ). La gravedad del FR, evaluada mediante EVA, pasó de  $6,24 \pm 1,92$  a  $3,62 \pm 1,48$  ( $p < 0,0001$ ).

La medicación fue bien tolerada. Solo tres pacientes tuvieron alguna manifestación no deseada en relación con la infusión: 2 enrojecimiento y uno cefalea.

El efecto beneficioso del tratamiento fue atribuido al efecto antioxidante de la N-acetilcisteína que mejoraría el daño producido por especies reactivas de oxígeno. Por otra parte, la administración de N-acetilcisteína, de forma crónica, mejoraría la disfunción endotelial aumentando la biodisponibilidad de óxido nítrico e incrementando su producción.

### COMENTARIOS

La gran limitación del estudio estriba en la falta de un grupo control y la posibilidad de que los tratamientos utilizados en el periodo pretratamiento fueran distintos de los recibidos en el periodo postratamiento. De confirmarse los hallazgos de este estudio en un ensayo clínico bien diseñado, estos serían de gran trascendencia. La N-acetilcisteína es un fár-

maco barato cuya administración no suele acompañarse de efectos secundarios y que, además, podría tener otros efectos beneficiosos sobre la ES.

## ¿HAY LUGAR PARA LA SIMPATECTOMÍA PERIARTERIAL EN LAS ÚLCERAS DIGITALES?

Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C. *J Hand Surg* 2009; publicado online Agosto 2009

Los autores de este interesante estudio, realizado en la División de Cirugía Plástica del Departamento de Cirugía del Brigham and Women's Hospital y la Harvard Medical School de Boston, quisieron analizar si el resultado, a largo plazo, de la simpatectomía periarterial, realizada en el tratamiento de úlceras digitales provocadas por diferentes patologías, tiene el mismo resultado en todas ellas.

Para cumplir su objetivo nos relatan su experiencia con 28 pacientes (59 dedos), a los que se les practicó simpatectomía periarterial por un único cirujano y en un único centro, entre 1997 y 2006. Todos los pacientes tenían úlceras digitales, resistentes a diferentes tratamientos médicos, no protocolizados. Veinte pacientes padecían alguna enfermedad autoinmune (17 ES, 2 LES y 1 AR), con un total de 60 úlceras (media de 3 por paciente) y 8 arteriosclerosis, con un total de 28 úlceras (3,5 úlceras por paciente). El tiempo medio de seguimiento fue de 90 meses (23-133) en los pacientes con patología autoinmune y 113 meses (99-139) en el grupo con arteriosclerosis).

El objetivo primario fue la cicatrización completa de la úlcera, la disminución del número de úlceras, y la necesidad de amputación al final del seguimiento. Los puntos de interés se valoraron en los dedos intervenidos.

La cirugía realizada fue variada, en función de que la isquemia digital fuera más o menos distal y más o menos extensa, y pudo ser limitada a las arterias digitales o incluir las arterias radial y cubital, a la altura de la muñeca, el arco superficial palmar y los vasos comunes digitales proximales a las arterias digitales propias de los dedos afectos.

Un total de 12 de 28 pacientes (43%) alcanzaron la cicatrización completa de las úlceras. En los pacientes con patología autoinmune la cicatrización se logró en 11/20 pacientes; y en los pacientes con arteriosclerosis en 1 de 8 ( $p=0,09$ ).

Hubo mejoría (incluyendo curación y disminución del número de úlceras), en 16 de 28 pacientes. Pero 15 de los 16 pacientes pertenecieron al grupo de pacientes con patología autoinmune. En este grupo, 23/42 dedos mostraron una cicatrización completa, frente a 2/17 en el grupo de arteriosclerosis. Traducido a dedos, mejorar 28/42 en los pacientes con patología autoinmune, y 2/17 en los pacientes con arteriosclerosis.

Trece pacientes precisaron amputación (7/20 en patología autoinmune), que afectaron a 11/42 (26%) dedos en pacientes con patología autoinmune, y 10/17 (59%) en el caso de arteriosclerosis.

Tres pacientes tuvieron complicaciones derivadas de la simpatectomía: 2 contracturas en flexión (1 en cada grupo) y un problema de cicatrización en el grupo autoinmune.

No hubo diferencias en la respuesta en función de la técnica quirúrgica empleada.

## COMENTARIOS

Los autores parten de la idea de que el vasoespasmo inapropiado, mediado por el sistema simpático, es fundamental en el desarrollo de úlceras digitales en situaciones tan diversas como diferentes conectivopatías y la aretriosclerosis. Aunque este mecanismo actúe en pacientes con ES, es indudable que se producen alteraciones estructurales que difícilmente mejorarán con una simpatectomía. En cualquier caso, en centros con un equipo quirúrgico experimentado en patología de la mano, la simpatectomía podría ser una técnica a considerar en pacientes con ES y úlceras digitales resistentes a los tratamientos médicos convencionales.

## LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA TIENEN UNA ELEVADA PREVALENCIA DE NIVELES BAJOS DE VITAMINA D

Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A y Allnore Y. *J Rheumatol* online August 2009

La vitamina D es una hormona que, aparte de actuar en el metabolismo cálcico y en la homeostasia ósea, tiene una gran cantidad de acciones, incluyendo funciones sobre el sistema inmune. Su deficiencia se ha relacionado con el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, diabetes mellitus insulín dependiente, artritis

reumatoide o LES. En algunos estudios previos se ha documentado la presencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con ES, pero sin datos referentes a la posible interacción, en cualquiera de las direcciones, entre el estatus de vitamina D y la ES.

En el trabajo comentado, los autores se plantearon el objetivo de estudiar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, en dos poblaciones europeas de pacientes con ES (una del Norte de Francia -n=90- y otra del Sur de Italia -n=66-), analizar su influencia en las manifestaciones de la enfermedad y evaluar los efectos de una dosis estándar de suplementos de vitamina D.

Se analizaron varias variables, incluyendo calidad de vida y actividad de la enfermedad, según las guías de Grupo de Estudio Europeo de Esclerodermia. Una concentración de 25vitD <30 ng/ml se consideró como insuficiencia y si era <10 ng/ml deficiencia.

La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue del 84% y de deficiencia del 28% en el conjunto de la población, sin que hubiera diferencias entre ambas subpoblaciones. Las tasas de insuficiencia y deficiencia no se vieron influidas por el aporte de dosis habituales de vitamina D (800 UI/d).

La deficiencia de vitamina D no se asoció con posibles datos de malabsorción. Fue más prevalente en pacientes con anticuerpos anticentrómero positivos. La correlación con la actividad de la enfermedad fue débil ( $r=-0,17$ ;  $p=0,04$ ), así como con la presencia de parámetros inflamatorios como PCR ( $r=-0,22$ ;  $p=0,04$ ). Curiosamente, hubo una asociación del déficit de vitamina D y la PAPs o la presencia de fibrosis. En el análisis multivariante solo se mantuvo la PAPs como variable asociada con la deficiencia de vitamina D.

Los autores discuten sobre las posibles causas de la deficiencia

de vitamina D: malabsorción, insuficiente exposición solar en aquellos con más inflamación..., sin poder decantarse por ninguno de ellos. Especulan también con la posibilidad de que la deficiencia de vitamina D implique una alteración del sistema inmune que facilite una forma más activa de la enfermedad. Nos llaman la atención sobre la necesidad de utilizar dosis más altas de vitamina D para corregir la deficiencia.

### COMENTARIOS

El déficit de vitamina D es muy prevalente en la población general, aunque en los pacientes con patologías autoinmunes parece serlo aún más, según muestran diferentes estudios. No obstante, ningún estudio ha demostrado que mantener unos niveles adecuados de vitamina D, para lo que tendríamos que usar dosis superiores a las habituales, influya en el curso de la enfermedad.

# VASCULITIS SISTÉMICAS



José-Luis Callejas Rubio.

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

## VACUNA DE LA GRIPE Y VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (+)

Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 873-8.

Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, et al. *J Clin Rheumatol* 2009;15: 289-91

Zafirir Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 269-70  
Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, et al. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10.316

Dado el "especial interés" que va a tener en los próximos meses la

vacunación frente a la gripe en nuestros pacientes inmunodeprimidos he creído conveniente comentar estos artículos y el editorial que acompaña a uno de ellos.

El objetivo del estudio de Holvas et al, fue estudiar la inmuno-

genicidad de la vacuna de la gripe (VG) en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW). Se trata de un ensayo controlado y aleatorizado que incluyó a 72 pacientes con GW inactiva definida como una puntuación en la escala BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) inferior a 2. Se administró la VG a 49 pacientes; actuaron como controles 49 sujetos sanos, a los que se les administró la vacuna, y otros 23 pacientes con GW que no fueron vacunados. En el momento de la entrada en el estudio, al mes y a los 3 meses, se valoró la respuesta a la VG, se midió la actividad de la vasculitis por BVAS y se determinaron los títulos de ANCA. Globalmente, los pacientes con WG alcanzaron seroprotección similar a los controles sanos. Al mes, un control y un paciente vacunado, presentaron actividad. A los 3 meses, 2 controles y ninguno de los vacunados tuvieron actividad. La VG no influyó en los títulos de ANCA. Se concluye que la VG en pacientes con WG inactiva induce una respuesta adecuada de anticuerpos, sin influir sobre la actividad de la vasculitis.

En sentido opuesto, Birk R et al publican 4 casos de vasculitis asociadas a ANCA en pacientes que habían recibido la VG. Se trata de 3 nuevos casos (2GW y una PAM) y una recidiva de una GW (2 años después de haber estado inactiva), confirmados todos histológicamente por biopsia renal, que acontecieron entre 12 y 21 días después de la administración de la VG, uno de ellos con una evolución fatal. En la discusión, los autores hacen referencia a un

artículo de Stassen PM et al (Nephrol DialTransplant 2008;23:654) en el que se estudian a 230 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA vacunados frente a la gripe, sin que se observase un aumento de las recidivas de la vasculitis. Concluyen que no pueden diferenciar entre casos espontáneos o inducidos por la VG y que desde un punto de vista de salud pública los beneficios de la vacuna en pacientes de alto riesgo sobrepasan los riesgos de estas complicaciones.

Shoendfeld et al. escriben un editorial sobre el último artículo. Hacen referencia a los diferentes mecanismos que pueden estar involucrados en la asociación entre vacunas y autoinmunidad, incluyendo la respuesta inmune mediada al antígeno o a los excipientes como la ovoalbúmina o la gelatina. Son posibles modelos propuestos: la invasión directa del microorganismo en las células endoteliales, el daño vascular mediado por inmunocomplejos y la activación de células T y/o B autorreactivas a través de superantígenos.

Aunque todavía no hay estudios de seguimiento a largo plazo, los resultados a 3 semanas de la nueva vacuna frente a la gripe A, publicados por Greenberg ME et al, no han mostrado efectos adversos serios de interés.

### COMENTARIOS

Con estos resultados parece que lo más adecuado será una vigilancia estrecha de nuestros pacientes con vasculitis asociadas a ANCA que reciban este invierno la nueva “vacuna de la gripe”, con respecto a la posibilidad de hacer una recidiva.

## RITUXIMAB PARA LA VASCULITIS GRAVE ASOCIADA AL VHC: SÍ, PERO CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL ASOCIADO

Terrier B, Saadoun D, Sène D, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2531-40

El principal objetivo de este estudio fue estudiar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con rituximab (RTX), con o sin interferón pegilado (IFN) y ribavirina (RBV), en una cohorte de pacientes con vasculitis asociada al VHC. Para ello estudiaron un total de 32 pacientes tratados con RTX: 20 con tratamiento antiviral combinado (9 naive y 11 resistentes a tratamientos convencionales o que habían recidivado) y 12 sólo con RTX, por ineficacia a más de 2 antivirales, intolerancia o contraindicación psiquiátrica. Los criterios de inclusión fueron: infección activa por el VHC, afectación orgánica grave y un seguimiento mínimo de al menos 6 meses. El esquema terapéutico más utilizado para RTX fue de 375mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas (27 pacientes). El tratamiento antiviral utilizado fue IFN pegilado alfa-2b (1,5 g/kg/sem s.c.) más RBV (600-1200 mg/24h), que se iniciaba un mes después de acabar con RTX. Un grupo de pacientes recibieron corticoides y plasmaféresis, pero ninguno ciclofosfamida. Los autores entendieron que hubo respuesta clínica completa (RCC) cuando se consiguió mejoría en todas las manifestaciones clínicas basales (ausencia de púrpura o úlceras, mejoría en 2 exámenes sucesivos en la exploración neurológica y en el estudio electrofisiológico, normalización de la creatinina y desaparición de proteinuria y/o

de la hematuria) y respuesta clínica parcial (RCP) como mejoría en al menos el 50% de las manifestaciones clínicas basales. Se consideró respuesta virológica cuando el RNA del VHC fue indetectable 6 meses después de finalizar el tratamiento viral; respuesta inmunológica completa (RIC) cuando desaparecieron las crioglobulinas y respuesta inmunológica parcial (RIP) si se apreciaba un descenso >50% respecto a los niveles basales.

El tratamiento con RTX más IFN y RBV indujo, una RCC en el 80% de los pacientes y una RCP en el 15%, una RIC en el 67% y una RIP en el 33%, y una respuesta virológica completa en el 33%. , y una respuesta virológica completa en el 33%. Cuando sólo se utilizó el tratamiento con RTX las respuestas disminuyeron (RCC 58%, RCP 9%, RIC 46%, RIP 36%). El tiempo medio en el que se alcanzó la respuesta clínica fue de 6,8 meses en el primer grupo, y de 3,5 en el grupo tratado sólo con RTX. No se observaron diferencias significativas respecto a la eficacia clínica, virológica e inmunológica en los pacientes tratadas con IFN-RBV que eran naive, respecto a los que eran resistentes o habían recidivado con el tratamiento antiviral. Después de una media de seguimiento de 23 meses, 7 pacientes (22%) presentaron una recidiva clínica y el 34% una inmunológica. En todos los casos la recidiva se asoció a ausencia de control virológico, coincidiendo en el 78% de los casos con la recuperación de los linfocitos B. Seis de los pacientes que recidivaron se retrataron con RTX, obteniéndose una nueva RCC en todos los casos y una RIC en la mitad de los casos. Respecto a la carga viral del VHC, los pacientes tratados con IFN-RBV la disminuyeron significativamente, mientras que no hubo dife-

rencias en los pacientes tratados solo con RTX. Globalmente, RTX fue bien tolerado.

Tres son las principales conclusiones obtenidas de este estudio: la eficacia y buena tolerancia del tratamiento con RTX, la asociación entre recidiva y ausencia de control virológico, y el mantenimiento de la eficacia de RTX en los pacientes con recidiva.

### COMENTARIOS

La idea general es que, en las vasculitis graves asociadas a infección por el VHC, el tratamiento inicial con RTX debe seguirse siempre que se pueda de tratamiento antiviral con objeto de disminuir la recidiva, y que, en aquellos casos en los que no sea posible, el retratamiento con RTX nos puede sacar nuevamente del atolladero.

### RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA. ¿DEBEMOS MANTENER INMUNOSUPRESORES DE FONDO?

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156-2168

El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab (RTX) en una cohorte multicéntrica de pacientes con vasculitis asociada a ANCA; y los secundarios: comparar los diferentes regímenes empleados, analizar el valor de mantener el tratamiento inmunosupresor en las recidivas y estudiar el papel de los ANCA y los niveles de células B como marcadores de retratamiento

Para conseguir los objetivos se

analizaron, de forma retrospectiva, las historias de 65 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (46 Wegener, 10 PAM, 5 Churg-Strauss y 4 no clasificada), con una duración media de la vasculitis antes del tratamiento con RTX de 72 meses, una dosis media acumulada de ciclofosfamida de 24 gramos, y que habían recibido múltiples pautas previas de tratamiento inmunosupresor (media de 4 tratamientos) incluyendo anti-TNF alfa, Igs iv y micofenolato entre otros. En el 85% de los pacientes el motivo de la administración fue un nuevo brote de la enfermedad y en el 15% la persistencia de la actividad. La pauta de RTX más empleada fue la de 2 infusiones de 1 g en 2 semanas (32 pacientes), seguida de 4 infusiones de 375mg/m2 semanales (26 pacientes). En 22 pacientes no se administró tratamiento adicional. Un total de 38 pacientes (59%) recibieron un segundo ciclo de RTX, siendo la recidiva el motivo en 27 de los casos.

Se consiguió remisión completa (RC), definida como ausencia de síntomas y signos, con reducción de la dosis de corticoides, en el 75% de los pacientes, y remisión parcial, definida como una reducción superior al 50% en la actividad usando la escala DEI (Disease Extent Index), en el 23% de los casos. El tiempo medio hasta la remisión fue de 2 meses. En el 62% de los casos se abandonó el tratamiento inmunosupresor concomitante durante el seguimiento. El 57% de los pacientes presentaron recidiva a una media de 11 meses desde la infusión; en estos pacientes se administró un segundo ciclo y en el 84% se alcanzó nuevamente la remisión completa. Con respecto a los predictores de remisión y recidiva, ni los niveles de células B (el 48% de

los pacientes hicieron la recidiva antes de la repoblación de las células B y el 32% de los pacientes que normalizaron su recuento no tuvo recidivas), ni la positividad de los ANCA antes del tratamiento o la elevación de los títulos durante el seguimiento, ni la pauta de RTX administrada, ni el mantenimiento con tratamiento inmunosupresor, influyeron de forma significativa en la aparición de recidivas. RTX fue

bien tolerado, sin reacciones infusionales graves.

Los autores concluyeron que RTX es efectivo en inducir la remisión en este grupo de pacientes, sin que se observaran diferencias entre las pautas utilizadas, que el mantenimiento de la inmunosupresión no reduce las recidivas, y que ni los títulos de ANCA ni el recuento de células B, parecen tener suficiente sensibilidad para aconsejarlos como marcadores de retratamiento.

## COMENTARIOS

Lo que más me ha llamado la atención de este estudio es que, aún incluyendo pacientes con formas refractarias con diversas combinaciones de inmunosupresores, la recidiva no se asocia con el mantenimiento del tratamiento inmunosupresor. De confirmarse estos resultados, la idea sería poner sólo RTX y quitar el resto del tratamiento. ¡Se buscan valientes!

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

D. Saadoun, B. Wechsler, M. Resche-Rigon et al. *Arthritis & Rheum* 2009; 61:518-526

El objetivo de este estudio fue analizar los hallazgos clínicos, el tratamiento, los resultados, y la prevalencia de la trombosis venosa cerebral (TVC) en una gran cohorte de pacientes con enfermedad de Behçet (EB) de un solo centro.

Se analizó una serie de 64 pacientes consecutivos con TVC, que cumplían los criterios internacionales para la EB, de una cohorte total de 820 pacientes, en el periodo comprendido entre 1974 y 2006. Se investigaron factores protrombóticos en el momento del diagnóstico

de la TVC en 51 pacientes. El tratamiento de la TVC consistió en anticoagulación en 62/64 pacientes, 48/64 recibió inicialmente esteroides, y 32/62 también recibió inmunosupresión. Para definir los factores que influyeron en el pronóstico, se utilizó el análisis multivariante.

Los pacientes con TVC representaron el 7,8% del total; de éstos, 16 pacientes (31.0%) tenían, al menos, un factor protrombótico. Comparados con los pacientes con EB sin TVC, los que presentaban TVC tenían menor riesgo de desarrollar la forma parenquimatosa de afectación del sistema nervioso central (4,7% frente a 28,7%) y más lesiones vasculares extraneurológicas (62,5% versus 38,8%). Hasta el 90% de los pacientes respondieron a la anticoagulación oral sin complicaciones hemorrágicas

graves. Ni el uso de esteroides ni los inmunosupresores proporcionaron mejores resultados. La pérdida visual grave, por atrofia óptica, fue la complicación principal de la TVC (15% de los casos). En el análisis multivariante, se asociaron independientemente el papiledema y los factores de riesgo protrombóticos concurrentes con la aparición de secuelas (odds ratio [OR] = 7,1 vs OR 4.6), y se asoció a la recidiva de trombosis, la coexistencia de factores protrombóticos (riesgo relativo [RR] 4,9) y la trombosis venosa periférica (RR 2.8). El 31% de ellos sufrió una recaída trombótica a los 5 años y en un 11% fue una TVC. Después de un seguimiento medio de 8,2 ± 6,9 años, se sucedieron 4 muertes no relacionadas con la TVC.

Los autores concluyen que la TVC, en pacientes con EB, puede te-

ner graves consecuencias neurológicas y que la anticoagulación representa un tratamiento seguro y eficaz, debiéndose hacer en todos los casos una amplia investigación sobre la asociación con trastornos protrombóticos.

## COMENTARIOS

El encontrar una publicación de una serie tan amplia de EB y trombosis venosa cerebral me resultó estimulante para encontrar posibles respuestas a casos difíciles.

Lo que más me ha sorprendido es la actitud en el tratamiento de la TVC: las últimas recomendaciones del EULAR sobre el tratamiento de las TVP asociadas a EB, publicadas en 2008, son las de tratar las TVC con corticoides e inmunosupresores, sin pronunciarse a favor de la anticoagulación por falta de evidencia controlada. Esto es nuevamente recordado en la 13ª Conferencia Internacional sobre la enfermedad de Behçet celebrada en 2008 en Austria, y en otra publicación sobre el tratamiento (Ann Rheum Dis, 2009). Según una revisión sistemática de las recomendaciones basadas en la evidencia de la EB, la European League Against Rheumatism sigue sin pronunciarse por la anticoagulación.

Por otro lado, si repasamos las guías terapéuticas sobre la Trombosis Venosa Cerebral, la recomendación con anticoagulación está clara.

Comparando un poco los resultados de este trabajo y del de las series de TVC sin EB asociada, me llama la atención el alto porcentaje en estos pacientes, de cuasi ceguera por atrofia del nervio óptico; el mayor porcentaje de recurrencias trombóticas;

el que sea más frecuente en el sexo masculino y el que, siendo el porcentaje de muertes ligeramente más elevado, ninguna tuviera relación directa con la misma TVC.

Ahora espero con mayor interés el próximo pronunciamiento de los autores firmantes de las recomendaciones del EULAR, sobre la anticoagulación en la TVC en la EB.

## DIFERENCIAS INMUNOPATOLÓGICAS DE LA SINOVIAL EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET Y LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Juan D Cañete, Raquel Celis, Troy Noordenbos, et al. Arthritis Research & Therapy 2009

El objetivo del estudio fue investigar diferencias de la inmunopatología sinovial entre la enfermedad de Behçet (EB) y la artritis psoriásica (APS), en la fase precoz de la sinovitis.

Se incluyeron 17 pacientes con sinovitis de rodilla, 8 por EB y 9 por APS. Por medio de una aguja artroscópica se obtuvieron muestras de líquido sinovial (LS) para análisis de citocinas, perforina, y granzima y se tomaron biopsias sinoviales para el análisis inmunohistoquímico de los infiltrados celulares (células T, células natural killer, macrófagos, células B, células plasmáticas, mastocitos y neutrófilos), de los vasos sanguíneos, así como la expresión de perforina y granzima. Las preparaciones teñidas fueron evaluadas por imagen digital.

Se constató que el grado global de la inflamación sinovial fue similar

en los dos tipos de artritis. En el análisis del infiltrado de las células inmune innata, había una notable proliferación neutrofílica en la sinovitis de la EB, mientras que en la APS había un número significativamente mayor de células positivas para el c-kit (un marcador de las células mastocíticas). En cuanto a los linfocitos, las células T CD3+ (pero no las células B CD20+, ni células plasmáticas CD138+) aumentaron significativamente en la EB frente a la APS. Un análisis más detallado de la población de linfocitos T no mostró una diferencia importante en la relación CD4/CD8 o en el perfil Th1/Th2/Th17. Sí se encontró en el grupo con Behçet un significativo incremento en los niveles de perforina, una molécula efectora de las células citotóxicas.

Del análisis comparativo sistemático de la sinovitis en fase precoz no tratada, este grupo concluye que los neutrófilos y los linfocitos T, son poblaciones importantes de las células infiltrantes en la EB; y que los elevados niveles de perforina en EB sugieren la importancia de la citotoxicidad en esta enfermedad.

## COMENTARIOS

Asomarse al universo del sistema inmunitario e intentar entender y explicar algunas de las respuestas de una de las muchas manifestaciones de una enfermedad compleja como la EB, siempre es interesante; y lo leo con más satisfacción si además está realizado por compañeros nuestros, aunque sean de otra comunidad.

De todas formas nos sigue quedando un camino muy largo por recorrer hasta llegar a entender esta enfermedad.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



José Mario Sabio Sánchez y Nuria Navarrete Navarrete.

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

## TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN CON HIDROXICLOROQUINA

Markus R, Kai U, Reinhold E. S., Torsten W. *Rheumatology* 2009;48:796-799

En este estudio se analizó, retrospectivamente, el efecto de la hidroxicloroquina (HCQ) sobre la función de las glándulas salivales y lacrimales en pacientes con Síndrome de Sjögren (SS) sin manifestaciones orgánicas graves. También se evaluó el papel de los anticuerpos anti- $\alpha$ -fodrina en la respuesta terapéutica. Estos anticuerpos parecen tener valor diagnóstico en pacientes con SS y anti-Ro negativos y podrían estar relacionados con una mayor actividad inflamatoria glandular.

En este estudio retrospectivo, se comparó la función glandular, antes y después del tratamiento con HCQ, en 14 mujeres diagnosticadas de SS primario según los criterios del Grupo de Consenso Americano-Europeo (todas ANA +, 13 anti-Ro y/o anti-La + y 8 con anticuerpos anti  $\alpha$ -fodrina IgG o IgA), que recibieron tratamiento exclusivo con HCQ por afectación extraglandular (artral-

gias y/o fatiga fundamentalmente) durante una media de 4.9 meses, y en 21 pacientes con sequedad ocular y/o bucal objetiva, y anti  $\alpha$ -fodrina +, pero anti-Ro/La negativas (10 ANA +) que recibieron tratamiento durante 5.2 meses, por síntomas extraglandulares y fatiga. Se evaluó la función glandular salivar y lacrimal antes y después del tratamiento, mediante las pruebas de Saxon y Schirmer, respectivamente.

Se observó un aumento significativo de la producción de saliva en las pacientes tratadas con HCQ, sobre todo en aquéllas que tenían producción residual de saliva, siendo la mayoría de ellas  $\alpha$ -fodrina +. El análisis de este subgrupo de pacientes demostró que respondían mejor al tratamiento. En el grupo con sequedad no se observaron diferencias en la producción salivar, pero sí en la lacrimal, encontrándose mayores valores en la prueba de Schirmer tras el tratamiento, independientemente del flujo lacrimal residual. La conclusión fundamental del estudio es que el tratamiento con HCQ podría mejorar la producción salivar en pacientes con SS, siendo el efecto mayor en pacientes  $\alpha$ -fodrina +, que se com-

portan como marcadores predictores de respuesta al tratamiento.

## COMENTARIOS

En la actualidad no se dispone de fármacos que modifiquen de forma eficaz la evolución de la sequedad oral y ocular en los pacientes con SS, teniendo la mayoría de ellos un considerable efecto placebo. La medición objetiva mediante el test de Saxon de la producción salivar sugiere que la HCQ podría mejorar la función de la glándula salivar, aunque se desconoce a través de qué mecanismo. Aunque sólo en la mitad de los pacientes con SS se encontró mejoría de la función lacrimal, es posible que un mayor tamaño muestral hubiera arrojado resultados diferentes. En el grupo de pacientes sin criterios de SS se apreció mejoría de la función lacrimal, por lo que cabe pensar que el efecto beneficioso de la HCQ es independiente de la base etiopatogénica de la enfermedad.

El uso sistemático de HCQ no está indicado en todos los pacientes con SS pues, aunque es un fármaco bien tolerado, posee efectos adversos potencialmente graves como la retinopatía. La detección de anticuerpos  $\alpha$ -fodrina

en pacientes con SS podría permitir seleccionar candidatos a recibir el tratamiento con HCQ, independientemente del padecimiento de síntomas sistémicos. Aunque éste es un estudio retrospectivo con un escaso número de pacientes, los resultados obtenidos podrían justificar la realización de un ensayo clínico para determinar cuál es el papel de la HCQ en el tratamiento de los síntomas de sequedad oral y ocular, sobre todo en pacientes con anticuerpos anti  $\alpha$ -fodrina.

## ¿SÍNDROME DE SJÖGREN O ENFERMEDAD DE SJÖGREN? IMPLICACIONES DE LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE 2002

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Pérez de Lis M, et al. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* DOI 10.1007/s12016-009-8152-z

Este trabajo analiza las características clínicas e inmunológicas y el pronóstico del Síndrome de Sjögren primario (SSp) en función de si se cumplen sólo los criterios clasificatorios de 1993 o también los de 2002. Se analizaron retrospectivamente 507 pacientes con SSp según los criterios de 1993.

El 44% de la cohorte no cumplió los criterios de 2002, a pesar de presentar clínica compatible, gammagrafía parotídea, pruebas oculares alteradas y presencia de ANA y/ o FR. Los pacientes que sólo cumplieron los criterios de 1993 eran mayores en el momento del diagnóstico, tenían menos hipertrofia parotídea, fiebre, artritis, vasculitis y neuropatía periférica y

craneal, menos elevación de VSG, menos anemia, leucopenia, hiper-gammaglobulinemia, crioglobulinemia y FR. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a afectación extraglandular o prevalencia de xerostomía, xeroftalmía, gammagrafía parotídea y pruebas oculares alteradas. Además, el 81% de ellos presentaron ANA y/ o FR positivos y se observó una mayor incidencia de síntomas generales y artritis y menores niveles de C4 y CH50 en comparación con los que fueron ANA y/o FR (-).

Por otro lado, de los 286 pacientes (56%) que cumplieron los criterios de 2002, el 65% de ellos tuvieron anti Ro/ La (+) y fueron más jóvenes y con mayor incidencia de ANA y FR que los que no tenían autoanticuerpos Ro/La.

En ninguna de las comparaciones hubo diferencias significativas en la incidencia de linfoma y muerte.

### COMENTARIOS

Este artículo plantea la cuestión de qué criterios (2002 o 1993) son más adecuados para la clasificación del SSp. Según los primeros, es necesaria la presencia de una biopsia de glándula salivar compatible o bien la positividad de los anticuerpos antiRo/SS-A. El SSp es una enfermedad heterogénea, con un amplio espectro clínico y analítico y en la práctica clínica se diagnostican y tratan como SSp pacientes con cuadros clínicos compatibles, que en ocasiones no presentan anti-Ro/La o carecen de estudio anatomopatológico, por lo que quedan excluidos de la mayoría de las series de los estudios recientes.

Aunque los anticuerpos anti-Ro son muy específicos en el diagnóstico del SSp, son poco sensibles y, de acuerdo con los autores, podrían considerarse un criterio importante pero no esencial para su clasificación. Estos anticuerpos son menos frecuentes en hombres, en pacientes con diagnóstico tardío y en cuadros de afectación exclusivamente glandular, que quedarían excluidos de la clasificación. Por otro lado, los ANA y el FR son más sensibles, por lo que en la práctica clínica son relevantes para el diagnóstico y probablemente no debería subestimarse su presencia a efectos de clasificación.

En cuanto a la biopsia, probablemente no es necesaria de forma sistemática sino en aquellos casos en los que se requiera un diagnóstico diferencial con otras causas de síndrome seco.

Puede deducirse que el cumplimiento de los criterios clasificatorios comentados (presencia de anticuerpos específicos y biopsia compatible) conlleva la detección de un subgrupo de pacientes con una enfermedad de etiopatogenia más específica y de curso probablemente más agresivo.

Por último, los autores proponen emplear el término "síndrome" en los pacientes con una base etiopatogénica más heterogénea, con clínica predominante glandular, biopsia negativa y ausencia de anti-Ro y reservar "enfermedad" para aquéllos con histología específica o presencia de anticuerpos específicos, cuya evolución puede ser más agresiva y requerir un tratamiento más enérgico.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS



Francisco J. García Hernández.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## **EVOLUCIÓN DE LA AFECTACIÓN PULMONAR, RADIOLÓGICA Y FUNCIONAL, EN LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS**

Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, et al. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2008; 59: 677-685.

La presencia de neumopatía intersticial (NI) es un factor pronóstico negativo, asociado a mayor morbimortalidad, en pacientes con polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM). Sin embargo, el curso clínico y la respuesta al tratamiento son muy variables. Los autores de este estudio longitudinal pretenden evaluar el curso de la NI en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (MII) e identificar factores predictivos de su curso. Para ello se evaluaron las pruebas funcionales respiratorias (EFR) y los estudios radiológicos de tórax (radiografía -Rx- y TC de alta resolución -TCAR-) en una población no seleccionada de 23 pacientes con MII de inicio reciente (14 PM y 9 DM) a lo largo de un periodo medio de casi 3 años. Definieron la NI como la existencia de un patrón respiratorio restrictivo (TLC y DLCO <80% del valor esperado) y/o alteraciones radiológicas consistentes con el diagnóstico.

Todos los pacientes recibieron tratamiento para la MII con glucocorticoides (GC) a dosis altas, con reducción lenta durante el primer año, y al menos un inmunosupresor, predominantemente ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato.

Dos pacientes fallecieron 10 días y 18 meses después del diagnóstico, respectivamente, en ambos casos por insuficiencia respiratoria progresiva con signos radiológicos de NI y con actividad elevada de su enfermedad a pesar de tratamiento. En los 21 pacientes restantes, la actividad de la enfermedad y la situación funcional mejoraron significativamente durante el seguimiento, con recaída temporal en 3 casos. Al final del seguimiento, se mantenía el tratamiento con glucocorticosteroides en 15 pacientes y con inmunosupresores en 14. Los pacientes con patrón restrictivo en el EFR inicial mejoraron o se estabilizaron en su mayoría (5/6 pacientes con estudio de seguimiento), y sólo un paciente con EFR inicial normal o con reducción aislada de la DLCO desarrolló un patrón restrictivo. La EFR se repitió a 7 pacientes entre 11 y 19 semanas después del estudio inicial; se comprobó que los cambios en la TLC establecidos en este periodo se mantuvieron hasta el final del seguimiento. Los anti-

cuerpos anti-Jo1 eran positivos en 3/7 pacientes que mejoraron y en 1 de los que se mantuvo estable, pero en ninguno de los que se deterioraron. Se apreciaron cambios compatibles con NI en la Rx en el 68% de pacientes al inicio y el 82% a lo largo del seguimiento. En la TCAR se apreciaron cambios inflamatorios en el 68%, en el 15% de ellos asociados a fibrosis, y fibrosis aislada en el 10%. La TCAR no se normalizó durante el seguimiento en ningún caso con estudio basal alterado. El 55% de pacientes con cambios inflamatorios aislados en la TCAR inicial desarrollaron fibrosis pulmonar en grado variable, mientras que todos los pacientes con TCAR inicial normal con estudio repetido durante el seguimiento (75%) desarrollaron signos de NI. En total, el 78% de pacientes tenían datos de NI. Ningún paciente con TCAR normal tenía signos Rx de NI ni TLC reducida. Los pacientes con NI no se diferenciaban de aquéllos sin NI en edad, sexo, forma o duración de la miositis ni presencia de autoanticuerpos, aunque tenían niveles más altos de CPK antes del tratamiento. Todos los pacientes con anticuerpos anti-Jo1 tenían NI y una TLC más baja que los anti-Jo1 negativos. Durante los 6 primeros meses tras el diagnóstico, la

proporción de pacientes con patrón funcional restrictivo se redujo y la de pacientes con alteraciones radiológicas aumentó.

### COMENTARIOS

Este baile de cifras y porcentajes de estudios inmunológicos, funcionales y radiológicos alterados puede resultar difícil de digerir, pero tras evaluarlos detenidamente pueden extraerse algunas conclusiones interesantes. Primero, la prevalencia de NI en esta serie de pacientes con MII de comienzo reciente fue elevada (78%) y, aunque causó alguna muerte, su evolución

fue mayoritariamente crónica, leve y no progresiva bajo tratamiento inmunosupresor. La TCAR fue la prueba más sensible en la detección de NI, pero el EFR resultó muy valiosa para evaluar las consecuencias clínicas de los cambios en la TCAR. De hecho, la significación clínica de los cambios de la TCAR no asociados a alteraciones funcionales no está clara actualmente. Segundo, la EFR mejoró en algunos pacientes tratados con GC e inmunosupresores en las fases iniciales de la enfermedad, llegando incluso a normalizarse, a pesar de persistir los cambios radiológicos. Los datos su-

gieren que eran pacientes con mayor grado de inflamación y menos cambios irreversibles. Tercero, el curso de la NI no se pudo predecir al diagnóstico, pero los cambios de la TLC durante las primeras 11 a 19 semanas se mantuvieron a largo plazo, apoyando el valor pronóstico de la evaluación seriada de la EFR en respuesta al tratamiento. La reducción aislada de DLCO no predijo la progresión a un patrón funcional restrictivo. Cuarto, los anticuerpos anti-Jo1 no sólo pueden predecir el desarrollo de NI sino que podrían tener un valor pronóstico positivo sobre la evolución de la NI.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## CRITERIOS DE LABORATORIO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO. DATOS DE UNA COHORTE PROSPECTIVA MULTICÉNTRICA DE MUJERES EUROPEAS

Boffa MC, Boinot C, Rovere-Querini P, Auroisseau MH, Allegri F, Nicaise-Roland P, Barra A, Botta A, Ambrozic A, Avcin T, Tinca A. *ThrombosisHaemost* 2009;102:25-8

Recientemente, se ha abierto un debate sobre la actualización de los criterios de laboratorio del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) para disminuir el riesgo de sobrediagnosticarlo. Basado en datos de SAF trombótico, se ha propuesto la exclusión de la detección de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti-beta2-glicoproteína I (a-β2-GPI) IgM.

Los autores examinan los datos en un estudio prospectivo, multicéntrico, de una cohorte europea de 109 mujeres embarazadas con SAF. De estas

pacientes, 73 estaban diagnosticadas de un SAF puramente obstétrico, sin enfermedad autoinmune asociada ni trombosis y 36 pacientes habían tenido trombosis (12 de ellas tenían también antecedentes de morbilidad obstétrica). El 46% de las pacientes tuvieron un solo anticuerpo positivo y el 31% positividad aislada de aCL. Tres mujeres tuvieron un a-β2-GPI IgM aislado.

Estos resultados sugieren que los aCL y a-β2-GPI IgM, no pueden suprimirse para el diagnóstico de SAF obs-

tétrico, ya que casi la mitad de las pacientes de esta cohorte con morbilidad obstétrica había sido identificada por la positividad aislada de un solo anticuerpo. Por lo tanto, habría que plantearse si se deberían de mantener o no los mismos criterios de laboratorio para el SAF obstétrico y para el SAF trombótico.

**COMENTARIOS**

Recientemente M Galli (J Thrombosis-Haemost 2008;6:399-401), planteaba modificar los criterios de laboratorio del SAF para mejorar su especificidad y evitar el diagnóstico de falsos positivos. Sugirió una mejor estandarización de la valoración del anticoagulante lúpico, la supresión de la determinación de aCL y de la determinación del  $\alpha$ - $\beta$ 2-GPI de isotipo IgM.

Los autores, a la vista de los resultados obtenidos en esta cohorte, sugieren precaución en la supresión de la valoración de estos anticuerpos en el SAF obstétrico.

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

Sperber K, Hom C, Shapiro D, Ash J. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:9.

El objetivo del estudio es comparar la incidencia de defectos congénitos, abortos espontáneos, número de nacimientos vivos, muertes fetales y prematuridad, en mujeres con enfermedades autoinmunes que tomaron hidroxicloroquina (HCQ) durante el embarazo.

Los autores hacen una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados entre 1980 al 2007.

La odds ratio (OR) de defectos congénitos en los nacidos vivos de mujeres tomando HCQ fue del 0,66, con un intervalo de confianza (CI) al 95%, de 0,25-1,75. La OR de nacidos vivos del 1,05 (CI: 0,58-1,93). La OR de abortos

espontáneos del 0,92 (CI: 0,49- 1,72). La OR de muerte fetal del 0,97 (CI: 0,14-6,54). La OR de nacimiento prematuro, definido como nacimiento antes de la 37 semana de gestación, fue del 1,10 (CI: 0,75-1,61). Concluyen que la Hidroxicloroquina no está asociada a mayor riesgo de defectos congénitos, abortos espontáneos, muerte fetal, prematuridad o menor número de nacimientos vivos, en pacientes con enfermedades autoinmunes.

**COMENTARIOS**

Este artículo de revisión sistemática, refuerza la evidencia de la inocuidad de mantener el tratamiento con HCQ durante el embarazo en las pacientes con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, y dados los efectos beneficiosos que sobre la actividad de las enfermedades autoinmunes tiene la HCQ, no hay motivo fundamentado para suspender esta medicación durante la gestación.

**COMPARISON OF THE CLINICAL FEATURES OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS AND BEHÇET'S DISEASE**

Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jun

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la enfermedad más frecuente de las que afectan a la mucosa oral, tanto en población adulta como infantil y se estima que aproximadamente el 20-25% de la población padecerá algún episodio a lo largo de su vida. Su diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Behcet (EB) puede llegar a ser francamente compli-

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde  
FEA Dermatología Complejo Hospitalario de Jaén

cado en las primeras etapas de ambas entidades. Oh y colaboradores presentan un estudio retrospectivo comparando dos series de 3527 y 1643 pacientes afectados de ambas enfermedades respectivamente en el periodo comprendido entre 1995 y 2001.

Las úlceras orales (síntoma mayor) se clasificaron en tres tipos: menores: < 10mm; mayores: 10-30 mm; herpetiformes: 1-100 úlceras de 1-3 mm. Los

síntomas considerados menores se clasificaron en articulares, neurológicos, gastrointestinales y vasculares. Se recogieron los principales datos epidemiológicos, clínicos y factores precipitantes. En ambos grupos de pacientes se realizó la misma batería de pruebas complementarias que incluía hemograma, bioquímica general, sedimento urinario, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, serología de lues,

radiografía convencional de tórax y prueba de patergia.

Dentro de los resultados destacamos que la EB tiene un mayor predominio en el sexo femenino. No hay diferencias etarias en ambas enfermedades con una media de edad cercana a los 40 años. Las úlceras orales mayores, la afectación de diferentes localizaciones de la mucosa oral y la menstruación como factor agravante son más frecuentes en la EB ( $p < 0.001$ ). Asimismo hay una mayor frecuencia de los síntomas menores en comparación con la EAR, dentro de los cuales hay que hacer especial hincapié en las artralgias y síntomas articulares.

La EAR normalmente afecta a la mucosa no queratinizada (labial y oral), suelo de la boca y área ventral de la lengua. Sin embargo en el presente estudio, las lesiones se han localizado de forma electiva y mayoritaria en el área gingival. Su tendencia evolutiva es a disminuir en frecuencia y tamaño de las úlceras con el tiempo. No hay criterios clínicos exactos para diferenciar el tipo de úlceras de ambas patologías y tampoco se han hallado diferencias exhaustivas en las pruebas de laboratorio y examen histológico o por inmunofluorescencia de las úlceras de la EB y EAR.

## COMENTARIOS

Este artículo pretende ser una clara guía de práctica clínica para establecer un correcto diagnóstico diferencial de ambas entidades. En relación a las aftas mayores, aunque son propias de EB, dada su asociación a sintomatología gastrointestinal, neurológica y/o articular no deberían descartarse diagnósticos como la espondilitis anquilosante o la enfermedad de Crohn. Asimismo nos anima a considerar a la EAR como un factor de riesgo para el desarrollo de la EB.

## TOLL LIKE RECEPTORS AND DERMATOLOGY

Petry V, Gaspari AA. *Int J Dermatol* 2009; 48: 558-70

Los receptores Toll like representan una familia de proteínas transmembrana tipo I que se caracterizan por presentar un dominio con predominio del aminoácido leucina y otro dominio citoplasmático similar al receptor de la IL-1. Forman parte de la respuesta inmune innata y reconocen componentes de microorganismos y son punto inicial de la cascada inflamatoria de numerosas citoquinas y quemoquinas, coestimulando la respuesta inmune adaptativa o adquirida.

En relación al sistema inmunológico a nivel cutáneo los receptores toll-like (TLR), la activación de un subtipo u otro dependerá del tipo de célula participante: queratinocito, melanocito y/o célula presentadora de antígeno. Los queratinocitos expresan los TLR 1,2,3 y 5 y responden al estímulo antigénico a través del factor kappa B. Las células de Langerhans expresan TLR 2,3,4, 8 y 10 y en menor medida 1,5-6 y 9 y finalmente los melanocitos expresan TLR4 y responden mediante la inducción de metaloproteinasas.

Los TLR se encuentran involucrados en un importante número de afecciones dermatológicas y algunos de los tratamientos que se emplean en la actualidad actúan vía TLR. De las diferentes entidades, repasaremos algunos aspectos importantes respecto a la enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y cáncer de piel.

a) Enfermedad de Lyme. En este caso la evidencia sugiere que los receptores TLR2 median la respuesta inicial frente a las espiroquetas, concretamente en el reconocimiento de lipoproteínas bac-

terianas y el lipopolisacárido (LPS)

b) Lupus Eritematoso Sistémico. Los TLR7-9 parecen estar involucrados en el desarrollo del LES. Es bien conocido que la titulación de anticuerpos anti DNA se correlaciona con la severidad de la enfermedad y el depósito de inmunocomplejos en riñón contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. Las células plasmáticas que participan en el proceso inflamatorio producen INF- $\alpha$  por medio de la estimulación del TLR9. Si nos centramos en el TLR8, su papel se centra en la estimulación de la producción de la cascada de citoquinas inflamatorias por parte de los linfocitos Th1. Su nivel está aumentado en pacientes afectos de LES y Síndrome de Sjögren.

c) Psoriasis. Ya es considerada como una enfermedad de piel mediada por células T que se caracteriza por una hiperproliferación epidérmica y alteración en la diferenciación de los queratinocitos. Los niveles de TLR1 y 2 están aumentados, mientras que el TLR 5 está disminuido.

d) Cáncer de piel. En este punto quizá el aspecto mejor estudiado tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que el imiquimod, inmunomodulador tópico usado en el tratamiento de condilomas acuminados, y cáncer de piel no melanoma es el principal agonista de los TLR8.

## COMENTARIOS

En un extraordinario ejercicio de síntesis los autores exponen de forma breve y concisa los principales conocimientos relacionados con los TLR y sus implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas en diferentes afecciones cutáneas, ilustradas con tablas explicativas de alto contenido aclaratorio. Dada la complejidad que muchas veces supone entender los mecanismos moleculares que explican las bases patológicas de algunas

enfermedades dermatológicas la lectura de este artículo es altamente recomendable.

## **NUEVOS AUTOANTICUERPOS EN LA DERMATOMIOSITIS**

Bielsa I. *Actas Dermosifiliogr.* 09;100:182-9.

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria que afecta a la piel y al músculo. Se incluye dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas o miositis idiopáticas, las cuales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares, de etiología desconocida, caracterizadas por la aparición progresiva de debilidad muscular e inflamación. Los anticuerpos que se dirigen específicamente frente a determinadas enzimas que participan en la síntesis proteica se han agrupado para definir grupos de pacientes con unos hallazgos clínicos, epidemiológicos y pronósticos homogéneos, en especial aquellos que se asocian a los anticuerpos específicos de miositis. Su sensibilidad no es muy grande, por lo que su ausencia no puede excluir el diagnóstico de miopatía inflamatoria, pero su presencia sí que tiene un elevado valor predictivo.

Dentro de los anticuerpos específicos de miositis los más importantes son los anticuerpos anti-sintetasa. A los 6 anticuerpos anti-sintetasa clásicos cabe añadir otros dos de reciente identificación en el suero de dos únicos pacientes: anti-Zo (fenilalanil-ARNt sintetasa) y anti-YRS (tirosil-ARNt sintetasa). Los anticuerpos anti-sintetasa tienen interés, ante todo, por su capacidad para predecir el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con miositis y viceversa, el inicio tardío de una miositis en los pacientes que debutan con una enfermedad pulmonar intersticial.

Si nos centramos en la dermatomiositis amiopática, la caracterización de algún marcador serológico que permitiera identificar a estos pacientes tendría un gran interés clínico y pronóstico. En este sentido, en los pacientes con dermatomiositis clínicamente amiopática, y no en la dermatomiositis clásica, se han identificado algunos anticuerpos dirigidos frente a nuevos autoantígenos que podrían desempeñar este papel. Entre ellos destaca el anticuerpo anti-CADM-140, que se dirige frente a un antígeno citoplasmático de 140 kDa y se asocia, al menos en la población japonesa, a la dermatomiositis amiopática y, dentro de este contexto, a la enfermedad pulmonar rápidamente progresiva.

Otro aspecto de interés en relación con algunos de los nuevos autoanticuerpos identificados en la dermatomiositis es el mayor riesgo que estos pacientes tienen de desarrollar una neoplasia. Desde el punto de vista serológico, hasta hace muy pocos años no se había identificado ningún anticuerpo específico de miositis como marcador de neoplasia. Más aun, en la literatura se había señalado que la presencia de estos anticuerpos específicos de miositis disminuía la probabilidad de cáncer. No obstante, en los últimos años se han identificado nuevos

anticuerpos específicos en los pacientes con dermatomiositis, y alguno de ellos parece que se asocia a la presencia de cáncer. Uno de estos anticuerpos es el anti-p155. Según Targoff et al, el anti-p155 estuvo presente en el 75 % de los casos con miositis y neoplasia, y la neoplasia se desarrolló en el 37,5% de los pacientes con dermatomiositis y un anti-p155 positivo. El antígeno diana de este anticuerpo es el factor transcripcional intermediario 1- $\mu$  (TIF1- $\mu$ ). Otros autores, de forma casi simultánea, han descrito un anticuerpo similar que reacciona no sólo con una proteína de 155 kDa, sino también con otra de 140 kDa. Esta doble banda de precipitación ya era mencionada en el estudio anterior, por lo que probablemente estamos ante el mismo anticuerpo.

### **COMENTARIOS**

Excelente revisión de la Dra. Bielsa, dermatóloga del Hospital Germans Trias y Pujol, donde nos repasa de forma clara, concisa y didáctica los nuevos autoanticuerpos y sus asociaciones con las diferentes variedades subclínicas incluidas en el espectro de las dermatomiositis, haciendo especial énfasis en su aspecto como factores predictivos de enfermedad.

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez, Paloma Rivera de Zea, Mª Ángeles López-Egea Bueno, José M. García Campos

Servicio de Oftalmología. H. Virgen de la Victoria. Málaga.

## **EVALUACIÓN DE LA CICLOSPORINA TÓPICA PARA EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO**

H. D. Perry, R. Solomon, E. D. Donnenfeld, et al.

*Arch Ophthalmol* 2008;126 (8):1046-1050

El artículo comentado se trata de un estudio clínico prospectivo que evalúa el uso del colirio de ciclosporina 0,05% para el tratamiento del ojo seco leve, moderado y grave que no

responde al tratamiento con lágrimas artificiales. En el estudio se incluyeron 158 pacientes, divididos en tres grupos, según el grado de gravedad, y fueron evaluados según el "Ocular Surface Disease Index (OSDI)", la tinción con fluoresceína, con verde lisamina y el test de Schirmer. El seguimiento fue de 3-16 meses. Al finalizar el estudio, 46 de los 62 pacientes con ojo seco leve (74,1%), 50 de los 69 con ojo seco moderado (72,4%) y 18 de los 27 con ojo seco severo (66,7%) presentaron mejoría de su patología.

### COMENTARIOS

Los pacientes con ojo seco son los más difíciles de tratar, y tienen grandes problemas de tolerancia para los colirios. El estudio demuestra que en pacientes con ojo seco, refractarios al tratamiento con lágrimas artificiales, la ciclosporina tópica puede aliviar los síntomas y signos de la enfermedad. Una limitación del estudio es su tiempo de seguimiento: el mínimo período de seguimiento fue de tres meses, (el tiempo que la ciclosporina tarda en hacer efecto), pero hubiera sido mejor si hubiera sido de seis meses. La mayor me-

joría se obtuvo en el grupo de pacientes con ojo seco leve; este dato podría sugerir que el tratamiento precoz del ojo seco puede conducir a una obtención de mejores resultados. Muchos de los pacientes del grupo con ojo seco leve tenían asociadas otras patologías sistémicas, principalmente enfermedades tiroideas autoinmunes. Quizás un tratamiento precoz de estos pacientes estaría justificado, dada la alta incidencia de queratoconjuntivitis seca en esta patología, así como la seguridad del tratamiento con ciclosporina tópica.

# APARATO DIGESTIVO



Manuel Valenzuela Barranco

Facultad de Medicina de Granada

## ANTICUERPO CONTRA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA PARA EL MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN (REVISIÓN COCHRANE)

Behm BW, Bickston SJ. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

La enfermedad de Crohn puede ser resistente a los tratamientos convencionales como los corticosteroides y los inmunosupresores. Los estudios recientes sugieren que los bloqueantes del TNF- $\alpha$  pueden ser efectivos para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn. El presente trabajo es una revisión de la

base de datos Cochrane en el que se realiza una revisión sistemática de las pruebas sobre la efectividad de los bloqueantes del TNF- $\alpha$  en el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.

Se hicieron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) y en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo de Revisión de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Trastornos Funcionales del Intestino entre 1966 y 2007. Se realizaron búsquedas manuales de listas de referencias en artículos potencialmente relevantes para identificar estudios adicionales. Se estableció contacto con expertos y con los revisores para hallar datos no publicados. Se analizaron ensayos clínicos controla-

dos aleatorios que incluyeron a pacientes >18 años con enfermedad de Crohn, que presentaron respuesta clínica o remisión clínica con un bloqueante del TNF- $\alpha$ , o pacientes con enfermedad de Crohn en remisión que no lograron interrumpir los corticosteroides y que luego fueron asignados al azar al mantenimiento de la remisión con un bloqueante del TNF- $\alpha$  o con placebo. Dos autores independientes extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de cada uno de los ensayos. Las medidas de resultado informadas en los estudios primarios incluían: remisión clínica, respuesta clínica y efectos economizadores de esteroides.

Nueve estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se evaluaron cuatro agentes anti-TNF- $\alpha$  diferentes (infliximab en 3 estudios, CDP571 en 3 estudios, adalimumab en 2 estudios y cierto-

lizumab en 1 estudio). Existen pruebas provenientes de tres ensayos controlados aleatorios de que el infliximab mantiene la remisión clínica (RR 2,50; IC del 95%: 1,64 a 3,80), mantiene la respuesta clínica (RR 1,66; IC del 95%: 1,00 a 2,76), tiene efectos economizadores de corticosteroides (RR 3,13; IC del 95%: 1,25 a 7,81) y mantiene la cicatrización de las fístulas (RR 1,87; IC del 95%: 1,15 a 3,04) en pacientes con enfermedad de Crohn con respuesta al tratamiento de inducción con infliximab. No hubo diferencias significativas en las tasas de remisión entre las dosis de infliximab de 5 mg/kg y de 10 mg/kg. Existen pruebas provenientes de dos ensayos controlados aleatorios de que el adalimumab mantiene la remisión clínica (RR 2,86; IC del 95%: 2,01 a 4,02), mantiene la respuesta clínica (RR 2,69; IC del 95%: 1,88 a 3,86) y posee efectos economizadores de corticosteroides (RR 2,81; IC del 95%: 1,46 a 5,43) en pacientes con enfermedad de Crohn que respondieron o entraron en remisión con el tratamiento de inducción con adalimumab. No hubo diferencias significativas en las tasas de remisión entre el adalimumab 40 mg por semana o semanas alternas. Existen pruebas provenientes de un ensayo controlado aleatorio de que el certolizumab pegol mantiene la remisión clínica (RR 1,68; IC del 95%: 1,30 a 2,16), y que mantiene la respuesta clínica (RR 1,74; IC del 95%: 1,41 a 2,13) en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con certolizumab. No existen pruebas a favor del uso de CDP571 para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn.

Los autores concluyen que las dosis de infliximab de 5 mg/kg o 10 mg/kg, cada ocho semanas, son efec-

tivas para el mantenimiento de la remisión y el mantenimiento de la cicatrización de las fístulas en pacientes que no respondieron al tratamiento de inducción con infliximab. El adalimumab, con dosis de 40 mg por semana, o semanas alternas, es efectivo para el mantenimiento de la remisión en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con adalimumab. El certolizumab pegol 400 mg cada cuatro semanas es efectivo para el mantenimiento de la remisión en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con certolizumab. Ningún ensayo comparativo evaluó la eficacia relativa de estos agentes. Los eventos adversos en los grupos de infliximab, adalimumab y certolizumab son similares comparados con el placebo, aunque el tamaño y la duración de los ensayos clínicos suelen ser insuficientes como para permitir una evaluación adecuada de los eventos adversos graves asociados con el uso a largo plazo.

### **EL SUPLEMENTO DE LA DIETA CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 NO ES ÚTIL PARA MANTENER LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. *JAMA*. 2008; 299(14):1690-7

La terapia de mantenimiento de la enfermedad de Crohn requiere el uso de fármacos inmunosupresores que se asocian con un riesgo aumentado de infección, por lo que la identificación de estrategias de mantenimiento es prioritaria. Con el objetivo de identificar si la administración oral de ácidos grasos omega -3 era útil para mantener la remisión en la en-

fermedad de Crohn se han diseñado dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos denominados EPIC-1 y EPIC-2. En ellos participaron 97 centros de Canadá, Estados Unidos, Europa e Israel, desde enero de 2003 hasta febrero de 2007. En EPIC-1, 188 pacientes recibieron como suplemento dietético 4 g de ácidos grasos omega-3 y 186 recibieron placebo, durante el tiempo de estudio, hasta 58 semanas. En EPIC-2 hubo 189 y 190 pacientes respectivamente. La reactivación de la enfermedad a un año fue del 31,6 % en el grupo omega-3 y del 35,7 % en el grupo placebo en EPIC-1 y el 47,8 % en el grupo omega-3 y el 48,8 % en el grupo placebo, en el estudio EPIC-2. Los autores concluyen que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 es ineficaz en la prevención de la recidiva de la enfermedad de Crohn.

### **SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA DEL ADULTO MEDIANTE ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA TISULAR**

Dipper CR, Maitra S, Thomas R, et al. *Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 30(3):236-244.

La detección de autoanticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (anti-tTG) es la base del diagnóstico serológico de la enfermedad celiaca, pero hasta el momento se desconocía si su determinación podría ser útil para monitorizar el seguimiento de esta enfermedad. Los autores han seguido a 182 pacientes celiacos sometidos a dieta sin gluten durante 54 meses. Los títulos persistentemente

aumentados de anti-tTG se asociaron con histología duodenal alterada, ferritina baja y con una escasa adherencia a la dieta sin gluten. La especificidad fue mayor del 85 % y la sensibilidad fue de 39-60%. Cuando los pacientes siguieron de una manera rigurosa la dieta sin gluten disminu-

yeron de una manera significativa los valores de anti-tTG, sirviendo para monitorizar la cumplimentación del paciente de la dieta. Los datos apoyan la estrategia de usar las concentraciones de anti-tTG para monitorizar a los pacientes con enfermedad celiaca con el fin de identificar a

aquellos pacientes que no cumplen de un modo adecuado el seguimiento de una dieta sin gluten.

**Este artículo ha sido ampliamente revisado en MEDSCAPE:**

<http://www.medscape.com/viewarticle/706171>

# GENÉTICA



Lina-Marcela Díaz Gallo, Ezequiel Martín, Rogelio Palomino, Elena Sánchez Rodríguez  
Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. CSIC. Granada

## UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN PTPN22, CON IMPLICACIONES FUNCIONALES, ESTA ASOCIADA CON UNA MENOR SUSCEPTIBILIDAD A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Valeria Orrú, Sophia J. Tsai, Blanca Rueda, et al. *Human Molecular Genetics*, 2009; 18 (3):569-579

Uno de los factores genéticos más importantes en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, descubierto hasta el momento, es el polimorfismo R620W (T1858C; rs2476601) del gen PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non receptor 22), que codifica una fosfatasa propia de tejidos linfoides. El residuo 620 de esta fosfatasa es clave en la interacción con otras proteínas y la sustitución de arginina (R) por triptófano (W) en este dominio produce un aumento en la actividad de la proteína, y como consecuencia una inhibición del TCR. La disminución de la señalización del TCR es un factor que afecta la predisposición a autoinmunidad por medio de diferentes meca-

nismos, como la alteración de la selección tímica, una reducida actividad de los linfocitos T colaboradores y un detrimento en el número y función de los linfocitos T reguladores.

En este estudio reciente los autores determinaron si otra sustitución en el dominio catalítico de la proteína PTPN22, R263Q (G788A; rs33996649) tenía implicaciones funcionales con relación a la señalización del TCR y la actividad de la fosfatasa. Mediante un estudio de epidemiología genética establecieron si este polimorfismo influye el componente genético en autoinmunidad. Primero establecieron *in vitro*, si había diferencias significativas en la actividad inhibitoria dada la sustitución (-R263 o -Q263) en la fosfatasa sobre la señalización del TCR, empleando citometría de flujo. Encontraron que la variante -Q263 de la proteína era mucho menos eficiente en reducir la inhibición de la señalización del TCR mediada por diferentes sustratos. Luego, los autores encontraron que este fenómeno se debe a una significativa reducción de la actividad catalítica de la

fosfatasa cuando se encuentra el residuo Q. Además, mediante cristalografía de rayos X demostraron que la alteración catalítica tiene una base estructural. En la proteína silvestre (-R263) la conformación del sitio activo es similar a una media luna, mientras que la proteína con la variación (-Q263) adquiere una forma más abierta y recta, esto afecta significativamente la actividad catalítica de la proteína.

Como la implicación funcional de este nuevo polimorfismo, R263Q (G788A; rs33996649) en el gen PTPN22, es diametralmente opuesta a la del polimorfismo clásico R620W, los autores evaluaron su efecto en el lupus eritematoso sistémico (LES). Determinaron el polimorfismo R263Q en una cohorte de origen caucásico (Española) compuesta por 881 pacientes con LES y 1133 controles sanos pareados por origen étnico, edad y sexo, hallando una asociación significativa entre el polimorfismo R263Q del gen PTPN22 y LES (OR=0.58, IC 95%=0.38-0.86, P=0.006) que respalda la hipótesis propuesta de una implicación funcional opuesta a la del

polimorfismo R620W. Para confirmar su interesante hallazgo realizaron la replicación del estudio en tres cohortes caucásicas independientes (Italiana, Argentina y Norte Americana) y un meta-análisis para aumentar el poder estadístico del estudio. El resultado global (pooled OR=0.63, IC 95%=0.47-0.84, P=0.0017) indicó que el polimorfismo R263Q del gen PTPN22 es un factor que reduce el riesgo a desarrollar LES y su asociación en las cohortes estudiadas es independiente a la asociación con el polimorfismo clásico R620W.

### COMENTARIOS

La asociación bidireccional del nuevo polimorfismo R263Q y el polimorfismo clásico R620W del gen PTPN22 con autoinmunidad puede tener una implicación importante en la búsqueda de dianas terapéuticas por la función demostrada de cada uno en la señalización del TCR. Y considerando a la variante R620W como factor de riesgo común en autoinmunidad es probable que el nuevo polimorfismo R263Q también este asociado a otras enfermedades autoinmunes.

### LA VARIANTE PTPN22 TRP620 EXPLICA LA ASOCIACIÓN DE LA REGIÓN GÉNICA 1P13 CON DIABETES TIPO 1 Y MUESTRA INTERACCIÓN ESTADÍSTICA CON GENOTIPOS DE HLA CLASE II

Deborah J. Smyth, Jason D. Cooper, Joanna M.M. Howson, et al. *Diabetes*, 2008. 57: 1730-7.

La diabetes tipo 1 (T1D) es una enfermedad genética compleja cuyo desarrollo y curso depende de multitud de factores genéticos y ambientales. A pesar de los grandes esfuerzos destinados por parte de investigadores y clínicos, poco se sabe aun de la genética de esta enfermedad. Mediante estudios basados en las estrate-

gias de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han identificado hasta la fecha 10 loci asociados con T1D: HLA de clase I y II, insulina, CTLA4, PTPN22, IL2RA, IFIH1 y las regiones cromosómicas 12q24, 12q13, 16p13 y 18p11. A pesar de dichos avances aun no se ha conseguido explicar completamente el componente genético de esta enfermedad. Al identificarse una nueva variante genética asociada a una enfermedad, una de las principales demandas es la confirmación de dicha asociación mediante estudios replicativos, sin embargo muchas de las asociaciones genéticas halladas no han podido ser replicadas por grupos de investigación independientes de otros países. Una de las principales causas de esto es que la variante que se intenta replicar en dichos estudios no es la verdadera variante causal en la región de asociación, sino una variante en desequilibrio de ligamiento con la verdadera variante causal. En estos casos es frecuente que no se puedan replicar los resultados en cohortes pertenecientes a otras regiones o grupos étnicos puesto que el desequilibrio de ligamiento cambia de unas poblaciones a otras. Por esto es necesario realizar estudios de mapeo fino e independencia en estas regiones.

De los anteriores loci asociados con T1D solo en los casos del MHC, CTLA4 e IL2RA se han realizado estudios exhaustivos para determinar la variante causal de cada una de estas regiones génicas. Los autores intentan en este trabajo determinar la variante causal en la región asociada con T1D de PTPN22 (1p13). Los autores partieron de datos de GWAS como la WTCCC y secuenciaron la región completa en la cohorte de origen caucásico de HapMap en busca de nuevas variantes génicas para diseñar su estudio. Una vez seleccionadas las variantes genéticas adecuadas procedieron a genotiparlas me-

dante tecnología TaqMan en una cohorte con alto poder estadístico (2400 controles y 2800 casos). Los autores realizaron estudios de ligamiento, regresión logística y asociación condicionada para determinar la variante genética causal en la región 1p13. Tanto en estudios previos (como el GWAS en T1D de la WTCCC) como en el presente estudio se encontraron varios SNPs asociados con la enfermedad en esta región, no obstante lo autores encuentran que la asociación de todos estos SNPs está condicionada a la de PTPN22/Arg620Trp (rs2476601). Solo encontraron un caso (rs6679677) en el que no pudieron distinguir cual es la variante causal, por hallarse ambas en desequilibrio de ligamiento total. Aun así, existen diversas publicaciones en las que se realizan experimentos funcionales que demuestran un papel de ganancia de función de la variante PTPN22 Trp620 como regulador negativo del sistema inmune, y adicionalmente la variante rs6679677, que se encuentra entre los genes RSNB1 y PHTF1, no tiene ninguna actividad funcional aparente y no se encuentra en ninguna diana de factor de transcripción, isla CpG o bloque de secuencia conservada. Por lo tanto los autores concluyen que PTPN22/Arg620Trp explica por sí misma la asociación encontrada con T1D en la región 1p13. Adicionalmente los autores encuentran que la variante Trp620 de PTPN22 muestra cierto grado de interacción estadística con genotipos de HLA de clase II y, dentro de estos, muestra un mayor grado de interacción con los genotipos HLA de bajo riesgo.

### COMENTARIOS

Gracias a la disminución de los costes y el aumento de rendimiento en las diversas técnicas de genotipado, en los últimos años estamos viviendo una etapa de grandes avances en la búsqueda de las regiones genéticas que influyen a

las enfermedades complejas como la diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes. El siguiente reto que plantea la generación de datos masivos es determinar finamente cuales son las variantes genéticas exactas que influyen en el desarrollo y curso de la enfermedad. Para esto se deben llevar a cabo estudios de mapeo fino, resecuenciación y estadísticos adecuados (como el artículo que nos ocupa) que determinen la(s) variante(s) genética(s) causal(es) de una región, y adicionalmente la confirmación de su papel en la enfermedad mediante estudios funcionales. Todo esto nos llevará a una mejor comprensión de las patologías complejas para obtener nuevas dianas en su tratamiento.

### **EL NÚMERO DE COPIAS DEL GEN FCGR3B, EL CUAL ESTÁ ASOCIADO CON LUPUS RITEMATOSO SISTÉMICO, ESTÁ RELACIONADO CON LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA Y CAPTACIÓN DE INMUNO-COMPLEJOS**

Willcocks LC, Lyons PA, Clatworthy MR, et al. *J Exp Med.* 2008, 7;205:1573-82.

Variaciones en el número de copias (CNV) son comunes en regiones codificantes del genoma de genes relacionados con el sistema inmune y parecen tener un importante impacto en las enfermedades autoinmunes poligénicas. Recientemente se ha comprobado que tener un bajo número de copias (CN) en el gen FCGR3B está asociado con susceptibilidad a sufrir lupus eritematoso sistémico (LES). Fc<sub>γ</sub>RIIIb es un receptor de baja afinidad de IgG que se expresa predominantemente en neutrófilos humanos. En este trabajo los autores presentan nuevos datos que demuestran que tanto en familias con deficiencias de este receptor Fc<sub>γ</sub>RIIIb, como en la población normal, FCGR3B CNV se correlaciona con la expresión de proteínas, con captación de

neutrófilos y adherencia de complejos inmunes, y con presencia de Fc<sub>γ</sub>RIIIb soluble en suero. De manera que esto hace pensar que una expresión reducida de Fc<sub>γ</sub>RIIIb es probable que contribuya a la eliminación de inmunocomplejos, la cual es una característica del LES, explicándose así la asociación previamente encontrada entre FCGR3B CNV y el LES en población caucásica. En contraste, los autores encuentran que los pacientes con vasculitis asociadas a anticuerpos anti-toplasma de neutrófilos (ANCA), vasculitis no mediadas por el depósito de inmunocomplejos, presentan altos CN del gen FCGR3B. Por tanto, en este trabajo se define el papel de FCGR3B CNV en la eliminación de los inmunocomplejos, una función que quizás esté explicada por un bajo CN en FCGR3B asociado a LES, pero no a AASV. Este trabajo es el primero en demostrar una relación entre una CNV asociada a la enfermedad y una variación en la expresión proteica cuya función quizás contribuya a la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.

### **COMENTARIOS**

Una cantidad substancial del genoma humano está sujeto a variaciones en el número de copias (CNV). Estas regiones contienen segmentos de ADN, los cuales son eliminados en algunos individuos pero duplicados, quizás varias veces, en otros. Algunas de estas CNV se han visto claramente asociadas a diversas enfermedades. Quizás estas variaciones causen enfermedades directamente cuando afectan a genes vitales para el desarrollo normal. Debido a que muchos genes implicados en el control del sistema inmune presentan regiones de CNV, es de esperar que algunas de estas CNV puedan determinar diferencias en la activación del sistema inmune entre individuos, y así por tanto afectar a la susceptibilidad de enfermedades autoinmunes.

En los últimos cinco años se han producido grandes avances en nuestro conocimiento de la naturaleza de las CNV en el genoma humano. Las estrategias para detectar estas variaciones están mejorando, así como los algoritmos estadísticos para interpretarlos. Parece que estamos en el momento de nuevos descubrimientos en estudios de asociación de CNV y la ampliación de nuestro conocimiento en la contribución de dichas secuencias y de las variaciones estructurales en la predisposición a enfermedades comunes.

### **EL GEN REL, QUE CODIFICA A UN FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN DE LA FAMILIA DE NF-KB, ES UN NUEVO LOCUS DE SUSCEPTIBILIDAD A LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Gregersen PK, Amos CI, Lee AT, et al. *Nat Genet.* 2009 Jul; 41:820-3.

Este trabajo supone el cuarto estudio del genoma completo (GWAS) realizado en artritis reumatoide (AR) publicado hasta la fecha. Los autores realizaron un análisis inicial de 370.000 polimorfismos del genoma de 2418 pacientes de AR y 4504 individuos sanos. Además de replicar las asociaciones descritas previamente con las regiones del HLA (máximo nivel de significancia;  $P=9.50 \times 10^{-104}$ ), PTPN22 (rs2476601,  $P=1.62 \times 10^{-21}$ ), TRAF1/C5 (rs881375,  $P=4.09 \times 10^{-8}$ ), CD40 (rs1569723,  $P=2.01 \times 10^{-4}$ ), TNFAIP3 (2,67  $\times 10^{-4}$ ) y STAT4 (rs7574865,  $P=3.27 \times 10^{-3}$ ), encuentran dos polimorfismos de la región 2p13 situados en el gen REL (que codifica el factor de transcripción c-Rel de la familia de NF-kB) fuertemente asociados con susceptibilidad a sufrir AR (rs13031237,  $P=6.01 \times 10^{-10}$ ; rs13017599,  $P=9.05 \times 10^{-9}$ ). Además de estas dos variantes, postulan la asociación de otros dos locus con AR: CTLA4 (rs6748358,  $P=8.24 \times 10^{-5}$ ) y BLK (rs2736340,  $P=6.06 \times 10^{-7}$ ). Aunque estas variantes genéticas no llegan al nivel de sig-

nificancia estadística requerida para este tipo de estudios ( $P= 5 \times 10^{-7}$ ), las asociaciones previamente descritas en estas regiones con AR y otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, apoyan la idea de que estos genes tengan un papel en la predisposición genética a AR. Con el fin de validar los resultados, replican estos cuatro polimorfismos en una segunda cohorte de 2604 pacientes de AR y 2882 controles. En esta segunda etapa del estudio, encuentran una fuerte asociación con los dos polimorfismos de REL (rs13031237,  $P= 3.55 \times 10^{-5}$ ; rs13017599,  $P= 1.19 \times 10^{-4}$ ) y CTLA4 (rs231735,  $P= 3.81 \times 10^{-4}$ ), y en menor medida de BLK (rs2736340,  $P= 0.01$ ). El resultado final del estudio, incluyendo ambas cohortes, señalan a estos tres nuevos locus como regiones fuertemente asociadas con el

riesgo a sufrir AR (REL: rs13031237,  $OR= 1.24$ ,  $P= 3.08 \times 10^{-14}$  and rs13017599,  $OR= 1.21$ ,  $P= 2.06 \times 10^{-12}$ ; CTLA4: (rs231735,  $OR= 0.86$ ,  $P= 6.25 \times 10^{-9}$ ; BLK: rs2736340,  $OR= 1.19$ ,  $P= 5.69 \times 10^{-9}$ ).

### COMENTARIOS

Los nuevos avances en genética humana han permitido un mejor entendimiento de las rutas implicadas en el desarrollo de la AR. En particular, los GWAs en los últimos tres años han permitido ampliar el número de locis de susceptibilidad dentro del MHC, así como el descubrimiento de más de 10 nuevas regiones implicadas en el riesgo a desarrollar AR. Aunque estas nuevas variantes independientes del HLA solamente explican un 5% de la predisposición genética a sufrir la enfermedad, han permitido poner de manifiesto nue-

vas rutas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, así como el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. De este modo, la asociación encontrada por estos autores con REL en AR, señala al factor de transcripción c-Rel como un mediador importante en la aparición de la enfermedad. C-Rel es un oncogen íntimamente relacionado con la supervivencia y la proliferación de linfocitos T y B activos. Además, c-Rel regula la expresión de multitud de genes implicados en las vías de señalización de estas células, entre ellos TRAF1, CD40 y TNFAIP3, que recientemente se han visto asociados con AR. La asociación de REL, TRAF1 y CD40, todos ellos implicados en la ruta CD40-CD40L, señalan a esta ruta como una de las más importantes en el desarrollo de la RA y abren una nueva ventana de posibles dianas terapéutica.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis e Hipertensión pulmonar. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## FALTA DE ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS COMO MEDIDA DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Schoindre Y, Meune C, Dinh-Xuan AT, et al. J. Rheumatol 2009; 36:1481-5 (doi: 10.3999/jrheum.081221).

En el número de junio de 2009 de Cuadernos de Autoinmunidad, comentábamos las dificultades que encontramos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a esclerosis sistémica (ES). Dificultades que abarcaban tanto al empleo de determinados medicamentos como a los distintos métodos de valoración clínica. Muy especialmente, nos referíamos a los problemas de interpretación

de la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M) y analizábamos, en dicho contexto, el trabajo de Garin y colaboradores, de muy reciente publicación.

Schoindre y colaboradores, posteriormente y en la misma revista, han enfocado de nuevo este problema intentando valorar, con la mayor precisión posible, la relación existente entre la reducción de la distancia recorrida en la PM6M y distintas manifestaciones de daño orgánico en pacientes con ES.

Analizan para ello, prospectivamente, a 87 nuevos pacientes consecutivos diagnosticados de ES. En la valoración inicial se investigó, convencionalmente, la repercusión de la enfermedad sobre la piel, corazón, pulmón, riñón y músculo y se cuan-

tificaron el grado de actividad y de gravedad y la calidad de vida. Se prestó especial atención a la presencia de: a) enfermedad pulmonar intersticial (EPI); pruebas funcionales respiratorias (PFR), incluidas capacidad vital forzada (FVC) y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco); y tomografía computada de alta resolución (HRCT); b) disfunción cardíaca con valoración de la función sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo y estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) mediante ecocardiografía-Doppler (ECGD). Los pacientes en los que se detectó una PAPs >40 mm Hg se sometieron a cateterismo cardíaco derecho (CCD). Se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuando la presión arterial

pulmonar media (PAPm) era  $> 25$  mm Hg y la presión capilar  $< 15$  mm Hg. El resultado de la PM6M se interpretó en relación con el valor teórico calculado mediante la ecuación de Enright (que tiene en cuenta las variables de sexo, peso y altura).

En el 30 % de los pacientes la PM6M fue anormal. En estudio univariante, considerando el resultado de la PM6M como normal/anormal, se observó correlación con los años de duración de la enfermedad, la alteración de las PFR, el incremento de la frecuencia cardíaca basal, la desaturación basal y en esfuerzo, la elevación de proteína C reactiva (PCR), la positividad de anticuerpos anti-topoisomerasa y las alteraciones en las escalas de actividad y gravedad. Sin embargo, en estudio multivariante, la única variable que conservó significación fue la PCR. Cuando se valoró la PM6M como una variable continua, se observó correlación con la alteración de las PFR, con la elevación de PCR y de la PAPs (ECG-D). Sin embargo, el único de estos factores independientemente asociado, en el estudio multivariante, fue la presencia de calcinosis (para la PCR también se observó tendencia a la asociación aunque sin llegar al grado de significación); la PAPs quedaba eliminada.

## COMENTARIOS

La PM6M es un parámetro muy utilizado para valorar la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca, con enfermedades pulmonares y, más recientemente, como predictor de mortalidad y elemento de valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con HAP. Partimos de la base de que la PM6M, en los pacientes con ES se ve influenciada por infinidad de factores (que no están presentes en pacientes con HAP idiopática): además de la afectación cardiovascular y pulmonar, las alteraciones en la circulación periférica y la repercusión de la inflamación sobre

la piel, el músculo y las articulaciones.

En el estudio de Schoindre y colaboradores vemos que, en el estudio univariante, son varios los factores que influyen sobre la PM6M (considerándola tanto como variable categórica como continua): alteración de la función respiratoria, hipertensión pulmonar medida por ECG-D (no por CCD), incremento de PCR, presencia de autoanticuerpos, o actividad, gravedad y duración de la enfermedad. Sin embargo, en estudio multivariante, los dos únicos factores que se asocian estadísticamente a la alteración de la PM6M son el incremento de la PCR y la presencia de calcinosis cutánea.

Interpretan dichos autores, que la PCR es una medida global de la actividad de la enfermedad (aunque es la primera vez que se comprueba una relación estrecha con la PM6M) y que podría ser la expresión conjunta de daño articular y muscular (tanto de musculatura periférica como respiratoria); más dificultades tienen en explicar la relación con calcinosis: como ellos comentan, es conocida la asociación entre calcinosis y úlceras por lo que cabría pensar que en la calcinosis subyacería un daño vascular. Sin embargo, en la serie de Schoindre, ni las úlceras ni otras complicaciones vasculares se asociaron con deterioro en la PM6M.

Es chocante la poca trascendencia que, en este estudio, tiene la presencia de HAP. Sólo aparece como factor asociado (la PAPs valorada por ECG-D; pero no la PAPm medida mediante CCD) en el estudio univariante (considerando la PM6M como variable continua pero no como categórica). Sin embargo, rechazar de forma absoluta, el valor de la PM6M en pacientes con HAP asociada con ES, basándonos en este trabajo, no nos parece adecuado. En primer lugar, el número de pacientes incluidos en el estudio, con incremento de PAP, detectada mediante ECG-D es muy bajo: 12 casos (13,8 %) y el de aque-

llos con incremento de la PAPm, detectada mediante CCD, se reduce aún más: 7 casos (8 %). Por otra parte, la definición empleada para HAP, descarta claramente a los pacientes con aumento de la PAPm de origen poscapilar (grupo II de la clasificación de Dana Point de la hipertensión pulmonar), al establecer un valor de la presión capilar pulmonar  $< 15$  mm Hg, pero no discrimina claramente con respecto a los pacientes con incremento de PAPm debida a enfermedad pulmonar o hipoxia (grupo III de Dana Point). Esto es importante porque, en su serie, son muy numerosos los pacientes afectos de EPI, definida por una FVC  $< 75$  % de lo previsto (30 %) o por HRCT anormal (54 %). Tampoco indican si en el subgrupo de pacientes con HAP han observado modificaciones de la PM6M cuando se han sometido a tratamiento vasodilatador, en relación con el valor basal o comparativamente con el resto de los pacientes.

En nuestra opinión, la PM6M debe interpretarse muy cuidadosamente en la valoración de la HAP en pacientes con ES. Sin embargo, teniendo en cuenta sus limitaciones y contando con ellas en cada paciente en concreto, consideramos que continúa siendo (hasta que dispongamos de otra alternativa superior en facilidad, reproducibilidad y sensibilidad) un instrumento de valoración del que no podemos ni debemos prescindir.

**NOTA del comentarista:** En el trabajo de Schoindre, que comentamos, citan la ecuación de Enright para el cálculo del valor teórico de la PM6M, pero dicha ecuación no aparece desarrollada. Creo interesante, por su utilidad, incluir las fórmulas de estos valores tomadas del trabajo original de Enright (en *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-7):

**Hombres:**  $(7,57 \times \text{altura cm}) - (5,02 \times \text{edad en años}) - (1,76 \times \text{peso kg}) - 309 \text{ m}$ .

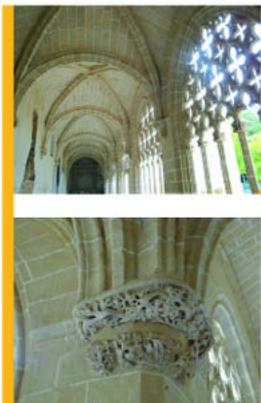
**Mujeres:**  $(2,11 \times \text{altura cm}) - (2,29 \times \text{peso kg}) - (5,78 \times \text{edad en años}) + 667 \text{ m}$ .

# IV CONGRESO

de la **A**sociación **A**ndaluza **d**e  
**E**nfermedades **A**utoinmunes

JEREZ DE LA FRONTERA

18 al 20 de Febrero de 2.010



Claustro del Convento de Santo Domingo



SECRETARÍA TÉCNICA: gestión de reuniones gestión de viajes  
congresos@gestiondeviajes.com • 952 294484 • 607 794566  
[www.aadea.es](http://www.aadea.es) • [www.gestiondeviajes.com/aadea10](http://www.gestiondeviajes.com/aadea10)