

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 8, Volumen 2
Junio de 2015

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



Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Colaboradores:

M^a Ángeles Aguirre Zamorano

Ana Ávila Bernabeu

M^a del Mar Ayala Gutiérrez

Ana Celia Barnosi Marín

José Luis Callejas Rubio

Marisol Camacho Lovillo

M^a Jesús Castillo Palma

Miguel Cordero Coma

Enrique De Ramón Garrido

Sergio Fernández Martínez

Rosa García Portales

Francisco J. García Hernández

Adelina García Robles

Fernando Gómez Pajares

Francisca González Escribano

Rocío González León

Juan González Moreno

Francisca Hernández Mohedo

Encarnación Jiménez Rodríguez

Daniel A. León Rodríguez

M^a José Lirola Cruz

María del Pilar Martínez Tirado

Manuela Moreno Higuera

Fco. Javier Muñoz Vico

Nuria Navarrete Navarrete

Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

Paloma Rivera de Zea

José Luis Rodríguez García

Ricardo Ruiz Villaverde

José Mario Sabio Sánchez

Daniel Sánchez Cano

Julio Sánchez Román

José Antonio Vargas Hitos

Mónica Zamora Pasadas

Diseño de portada y maquetación:

Miguel Ángel Molina

Tel: 625752842

E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:

Ediciones Adhara

C/ Progreso, 70, local 6, 18110

Las Gabias (Granada)

Web: www.adharabooks.com

E-mail: info@adharabooks.com

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

DECIMOCTAVO NÚMERO

Queridos amigos,

Llega este nuevo número de Cuadernos a vuestras manos, o a las pantallas de vuestros ordenadores o tabletas. En esta ocasión, los artículos de fondo recogen dos de las ponencias que mejor valoración tuvieron de las presentadas en el Seminario de Infecciones y Autoinmunidad que celebramos el pasado mes de febrero en Granada. El primero de ellos dedicado a las vacunaciones que debemos contemplar en nuestros enfermos inmunodeprimidos, escrito por los Dres. Sergio Fernández y Fernando Gómez, del Hospital de Sagunto (Valencia), de una indudable utilidad práctica; y el segundo a la relación HIV/autoinmunidad, escrito por el Dr. Juan González, del Hospital Son Llàtzer (Palma de Mallorca), de notable actualidad. Los comentarios son los habituales de nuestra revista, como siempre haciendo un repaso de lo más interesante publicado en la literatura médica internacional.

Una vez más tengo que agradecer a todos los colaboradores y a todos los que hacen posible que la revista llegue a su fin, su ayuda.

Y una vez más espero que el contenido sea de vuestro interés.

Un fuerte abrazo.

Norberto Ortego Centeno





Sergio Fernández Martínez ¹

Fernando Gómez Pajares ²

¹ Vicepresidente de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMPPSP). Responsable de Medicina Preventiva y Calidad. Hospital de Sagunto. Puerto de Sagunto, Valencia.

² Secretario de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMPPSP). Responsable de Medicina Preventiva y Calidad. Hospital Francesc de Borja. Gandia, Valencia.

VACUNACIÓN SISTEMÁTICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA AUTOINMUNE O CON TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

De forma taxativa, los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes tienen más riesgo de padecer una infección que la población sana.

Este aumento del riesgo se debe por un lado a la propia enfermedad, que asocia generalmente una inmunodepresión celular leve, y por otro, a una resistencia disminuida a las infecciones, conocido como “locus minoris resistentiae”. Si a esto, añadimos que en los últimos años se ha visto incrementado exponencialmente las posibilidades terapéuticas de estos pacientes, la mayoría de ellas terapias inmunodepresoras, han puesto de relevancia nuevamente la importancia de un calendario vacunal específico para estos pacientes^{1,2,3}. La ya no tan reciente aparición de los conocidos como “tratamientos biológicos”, no ha hecho más que certificar la necesidad antes expuesta y ha aumentado la concienciación de la Sociedad Médica en la prevención.

Todo este aumento en el riesgo de infección, que conlleva un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad de los pacientes, hace que la toma de conductas preventivas, tales como la vacunación y la quimioprofilaxis, sea esencial.

En este sentido, es sencillo encontrar en la literatura trabajos que avalan estas afirmaciones. En concreto, un amplio estudio retrospectivo de base poblacional estimó la incidencia de infección casi el doble en pacientes con AR, respecto a controles sanos^{4,5}. Otros investigadores encuentran una incidencia de complicaciones infecciosas entre el 25 y el 45 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y en ellos hasta el 50 % de la mortalidad se puede atribuir directamente a la infección⁶. También existen evidencias de este tipo en los pacientes con psoriasis, en los que se encuentra un mayor riesgo de neumonía e infecciones virales^{7,8,9}, o en pacientes con EII, en los que las infecciones son causa importante de muerte^{10,11}.

Sin embargo, a pesar de que las vacunas han demostrado ser efectivas en este grupo de pacientes inmunodeprimidos, son una medida hoy en día poco utilizada y se calcula que menos de un 40 % de estos pacientes están adecuadamente vacunados. En un artículo reciente que valoraba 169 pacientes, se comprobó que solo el 28 % de ellos recibía vacunación antigripal y menos del 10 % la vacunación antineumocócica^{12,13}. Otro estudio, realizado en España sobre 2076 pacientes, detectó unas tasas de vacunación frente a la hepatitis B del 12 %^{13,14}. Probablemente estos datos sean debidos a la falta de concienciación del profesional sanitario y a la infundada desconfianza que las vacunas han motivado en lo que respecta a dos aspectos primordiales como son su seguridad y eficacia clínica. Si hablamos de coste-efectividad, el valor de las vacunas, indicada y administrada adecuadamente, es innegable.

Hoy en día, en el que la calidad asistencial es una de las líneas estratégicas de todas las administraciones públicas, y la seguridad del paciente un objetivo mayor e irrenunciable, no se puede entender el inicio de tratamientos con medicación inmunodepresora sin un proceso previo de despistaje de determinadas enfermedades infecciosas y de inmunoprofilaxis proactiva en estos pacientes. No obstante, este proceso no es fácil y esta determinado por gran cantidad de factores, como pueden ser, la urgencia del inicio del tratamiento, el momento en que se plantea la vacunación o la comorbilidad asociada, entre otros. Solo de una colaboración estrecha entre los Servicios de Medicina Preventiva, responsable del proceso de vacunación, y los Servicios prescriptores puede surgir circuitos adecuados para mejorar la seguridad del paciente y certificar este proceso.

En general, el grado de inmunosupresión en estos enfermos depende del tipo y dosis de medicación usada. Así como la inmunoterapia altera fundamentalmente la inmunidad celular, la respuesta humoral parece per-

manecer más o menos intacta. Desafortunadamente no se dispone de parámetros clínicos o de laboratorio que permitan evaluar con certeza el estado inmunitario de un paciente. No obstante, no todas las alternativas terapéuticas tienen la misma capacidad de producir inmunosupresión. Medicamentos clásicos, como la hidroxiquina, fumarato, sales de oro, sulfasalazina o acitretina entre otros, no alteran la capacidad inmune del paciente. No ocurre así, con los pacientes tratados con todos los tratamientos biológicos, metotrexato, ciclosporina, glucocorticoides o leflunomida^{1,2,3,15,16,17}. Son los pacientes tratados con estos últimos, los que deben ser vacunados de forma sistemática y planificada.

DESPISTAJE DE TUBERCULOSIS

La capacidad que tiene el bacilo de Koch de permanecer quiescente durante años, sumado a la capacidad del mismo de reactivarse en situaciones de inmunodepresión, obliga a un despistaje previo de esta enfermedad antes de iniciar terapia inmunomoduladora. Ya en un artículo de 1999¹⁸ se describía la aparición de un caso de reactivación de tuberculosis en los pacientes que iniciaban tratamiento con infliximab versus placebo en un ensayo clínico en fase III. En otro artículo del 2001¹⁹, se comenzó a postular lo anterior tras la aparición de 70 casos de tuberculosis tras tratamiento con infliximab, recomendando por primera vez, el despistaje previo de tuberculosis en todos los pacientes que vayan a recibir este tipo de tratamientos.

A pesar de lo anterior, y en mi experiencia personal, en más de la mitad de los pacientes que reciben terapia inmunomoduladora no ha sido realizado este despistaje previo. Tan solo es necesaria la realización de un Mantoux previo al tratamiento, y de la realización de un Booster del mismo en determinadas situaciones, junto con una radiografía de tórax, para poder iniciar terapia con menos riesgo de reactivación de esta enfermedad. La realización de técnicas basadas en los IGRA, no disponibles en muchos hospitales, aporta un plus de especificidad a este despistaje previo.

El mayor problema de estas técnicas es su lentitud a la hora de obtener los resultados definitivos, que en ocasiones pueden demorarse 2 semanas si es precisa la realización de una técnica de Booster. Esto lo convierte en un importante hándicap para su realización sistemática, sobre todo en aquellas situaciones en las que es preciso iniciar terapia de forma inmediata por la situación clínica del paciente. Nuevamente, la coordinación entre especialistas es fundamental para planificar la mejor ruta para el paciente.

SEGURIDAD VACUNAL

Hoy en día las vacunas son tremendamente seguras y su administración no pone en riesgo ni aumenta el

riesgo de reactivación de la enfermedad de base^{1,2,3,4,13}. Pero como con cualquier medicamento o procedimiento médico, las vacunas pueden tener el riesgo de una reacción adversa. Las reacciones graves pueden variar con el tipo de vacuna administrada y son tan infrecuentes que a veces es difícil calcular el riesgo. No obstante, la inmensa mayoría de las reacciones son leves y de corta duración. El riesgo asociado al padecimiento de la enfermedad es mucho más importante que el riesgo de la vacunación y la decisión de no vacunar también lleva consigo un riesgo.

Clásicamente, las vacunas se clasifican en vacunas atenuadas, o de microorganismos vivos o inactivadas, y de microorganismos muertos; y es esta clasificación la que mayor importancia tiene desde el punto de vista clínico.

La administración de vacunas atenuadas esta contraindicada en pacientes con inmunodepresión, por lo que solo pueden ser administradas antes de iniciar terapia inmunomoduladora, o tras un periodo de blanqueamiento farmacológico, que es variable según el tipo de tratamiento utilizado^{20,21}. Esto redundante nuevamente, en la importancia de iniciar el proceso de vacunación antes de la terapia inmunodepresora. Como norma general, habrá que dejar pasar al menos 30 días tras la administración de las vacunas para iniciar este tipo de terapias, lo que condiciona en muchas ocasiones el protocolo de tratamiento.

La administración de vacunas inactivadas también es recomendable realizarla antes de la terapia inmunodepresora, pero no por un problema de seguridad del paciente, como ocurría con las vacunas vivas, sino por un problema de efectividad vacunal. La capacidad del organismo para generar defensas tras la administración de una vacuna no es la misma si el paciente esta o no en tratamiento inmunomodulador. No obstante, si el paciente es remitido a la consulta en pleno tratamiento, debe procederse a la vacunación del mismo, pero teniendo en cuenta las limitaciones antes descritas y planteándose la revacunación si se suspende temporalmente el tratamiento y tras un periodo de blanqueo farmacológico.

Es recomendable determinar el estado previo de inmunidad de los pacientes con EIA frente a algunas enfermedades como la hepatitis A, B y C, sarampión y varicela antes de la introducción de la medicación inmunomoduladora. De hecho, este sería el momento ideal para comenzar con el calendario vacunal, ya que en este periodo no están contraindicadas las vacunas vivas y la capacidad inmunógena de las vacunas inactivadas es óptima y similar a la población sana. Algunos autores sugieren que la vacunación debería comenzar en el momento del diagnóstico, sobre todo si existen factores de riesgo para una evolución rápida hacia la gravedad, ya que en estos casos es muy probable la utilización del tratamiento inmunomodulador.

La coordinación entre facultativos vuelve a ser fundamental para poder realizar todo este proceso sin demorar en exceso el comienzo del tratamiento y certificando la seguridad del paciente.

CALENDARIO VACUNAL

La determinación de las vacunas a administrar y el calendario propuesto, debe buscar el mayor grado de cobertura frente a las patologías que han demostrado mayor gravedad o prevalencia en pacientes en tratamiento inmunomodulador, y la mayor celeridad posible para retrasar lo mínimo posible el inicio del tratamiento.

En la tabla nº 1 se expone lo que algunas organizaciones de reconocido prestigio como el Center for Diseases Control (CDC) o la European League Against Rheumatism (EULAR), entre otras, recomiendan al respecto en este tipo de pacientes.

Las vacunas potenciales que puede recibir un paciente afecto de un EIA que va o esta recibiendo tratamiento inmunodepresor se pueden dividir en:

1. Vacunas sistemáticas a administrar en todos los pacientes (tabla nº 2).
2. Vacunas no sistemáticas a considerar según paciente (tabla nº 3).

Vacunas sistemáticas a administrar en todos los pacientes

Gripe

Es una vacuna inactivada que debe ser administrada a todos los pacientes inmunodeprimidos^{22,23}. Existe numerosa bibliografía que recomienda su administración, aunque se pone en duda su eficacia, que podría rondar en torno al 70 %, dependiendo de cada periodo epidemiológico. No obstante, al resultar una vacuna segura, debe administrarse sin excepción a todos los pacientes. La campaña de vacunación anual es el momento para su administración y esta suele distribuirse entre los meses de octubre y marzo con variaciones puntuales.

Neumococo

Existen dos vacunas antineumocócicas: una conjugada 13-valente (13V) y una polisacárida 23-valente (23V). Debe iniciarse siempre con la vacuna conjugada 13V

Tabla 1. Recomendaciones de vacunación en pacientes con tratamiento inmunomodulador.

Vacuna	¿Vacuna viva?	↑ de riesgo o severidad	Recomendación en pacientes con EIA					Notas
			CDC ¹	SER ²	OEC ³	FAP ⁴	EUL ⁵	
TD, Tdpa	No	=	Sí	Posible	Sí	Sí	Sí	Hasta 5 dosis a lo largo de la vida. Al menos un recuerdo de Tdpa durante la edad adulta.
Polio	No / Sí ⁶	=	Sí	Posible	Sí	Sí	-	Usar vacuna parenteral inactivada en no vacunados y en viajeros a países de riesgo.
Triple vírica	Sí	↑ (Sarampión)	X	X	X	X	X	Se deben vacunar contactos cercanos que no hayan pasado la enfermedad. No a pacientes.
Neumococo	No	↑	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Dosis única vacuna conjugada y posteriores dosis de vacuna polisacárida al menos 8 semanas después.
Gripe	No	↑	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Dosis anual. Contraindicada la vacunación intranasal.
Papilomavirus	No	↑	-	Posible	Sí	-	Sí	A pesar de ↑ de riesgo en estos pacientes, no existe una premisa expresa de indicación.
Varicela	Sí	↑	Sí	X	Sí	-	X	Contraindicada durante el tratamiento. No hay indicación expresa de dar vacuna a pesar de riesgo aumentado.
Hepatitis B	No	↑	Sí	Sí	-	-	Posible	Recomendada sin restricciones. Al menos dos dosis antes de iniciar terapia inmunomoduladora.
Hepatitis A	No	=	-	Posible	-	-	Posible	Inmunodepresión severa dar inmunoglobulinas. Leve – moderada dar vacuna.
Fiebre tifoidea	No / Sí ⁶	Desconocido	-	Posible/ X	-	-	-	Usar vacuna VI capsular polisacárida en vez de vacuna oral viva.

Continúa en la siguiente página.

Vacuna	¿Vacuna viva?	↑ de riesgo o severidad	Recomendación en pacientes con EIA					Notas
			CDC ¹	SER ²	OEC ³	FAP ⁴	EUL ⁵	
Fiebre amarilla	Sí	Desconocido	X	X	-	-	-	Solo en viajeros. Dar documento de exención de vacunación si tratamiento ya iniciado.
Encefalitis japonesa	No	=	Sí	-	-	-	-	Solo en viajeros.
Meningitis	No	Desconocido	Sí	Posible	-	-	Posible	Vacuna tetravalente conjugada y frente a Meningococo B. Indicación exclusiva para viajeros y pacientes con determinada comorbilidad.
TBC	Sí	=	X	X	-	-	X	Contraindicada para pacientes inmunocomprometidos, pero no en contactos cercanos si se considera necesario.
Cólera	Sí	Desconocido	-	-	-	-	-	Solo en viajeros.
Encefalitis primaveral	No	Desconocido	-	-	-	-	-	Solo en viajeros. Usar con precaución.
Herpes Zoster	Sí	↑	-	-	-	-	Posible	Solo plantear la vacunación antes de iniciar. No dar una vez iniciado.
Haemophilus influenzae B	No	=	Sí	-	-	-	Posible	Solo administrar en situaciones de comorbilidad asociada (LES, asplenia, ...)

¹ CDC: Center for Diseases Control.

² SER: Sociedad Española de Reumatología.

³ OECC: Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa.

⁴ FAP: Fundación Americana de la Psoriasis.

⁵ EULAR: European League against Rheumatism.

⁶ Esta vacuna tiene dos presentaciones, una atenuada de virus vivos y otra inactivada.

Tabla 2. Vacunas sistemáticas en pacientes con tratamiento inmunodepresor.

Vacuna	Titulación Ac previa vac.	Recomendación	Antes de iniciar tto inmunosupresor	Después de iniciar tto inmunosupresor	Notas
Tétanos / difteria	No	Recomendada	Administrar hasta completar 5 dosis / vida.	Administrar hasta completar 5 dosis / vida.	Al menos 1 dosis de vacuna con componente de tosferina en la edad adulta
Gripe	No	Recomendada	Vacunación anual. Evitar vacunas de virus vivos.	Vacunación anual. Evitar vacunas de virus vivos.	Virus vivos. Aún no comercializada en España.
Hepatitis B	Sí	Recomendada	3 dosis 0m, 1m y 6-12m.	3 dosis 0m, 1m y 6-12m.	Comprobar Ac 1 mes tras 3ª dosis. Si no respuesta dar ciclo completo de doble dosis.
Neumococo	No	Recomendada	Vacunar con 13V y booster con 2 dosis de 23v.	Vacunar con 13V y booster con 2 dosis de 23v.	Siempre dar 1ª dosis con conjugada 13v y recuerdo con polisacárida 23v a las 8 semanas.
Sarampión	Sí	Recomendada	- Si titulación negativa con historia de vacunación: dar 1 dosis. - Si no historia de vacunación dar 2 dosis en 0 m y 1 m	No administrar.	Disponibles solo en forma de vacuna triple vírica. Dejar pasar 4 semanas tras vacunación hasta iniciar tto inmunosupresor.

Tabla 3. Vacunas sistemáticas en pacientes con tratamiento inmunodepresor.

Vacuna	Titulación Ac previa vac.	Recomendación	Antes de iniciar tto inmunosupresor	Después de iniciar tto inmunosupresor	Notas
Meningococo	No	Recomendada ¹	Vacuna conjugada C en dosis única	Vacuna conjugada C en dosis única	Valorar administrar tetravalente conjugada en viajeros a zonas de riesgo.
Hepatitis A	Sí	Recomendada ²	Si titulación negativa dar 2 dosis en 0m y 6-12m.	Si titulación negativa dar 2 dosis en 0m y 6-12m.	Comprobar Ac 1 mes tras 2ª dosis. Si no respuesta dar dosis única de recuerdo y solicitar nueva titulación dosis.
Haemophilus influenza B	No	Recomendada ³	Dosis única	Dosis única	En la edad adulta tan solo es necesario administrar una dosis. Si ha recibido la vacuna en la infancia no es necesaria.
Poliomielitis	No	Recomendada ⁴	Inyectable inactivada. Una dosis en la edad adulta.	Inyectable inactivada. Una dosis en la edad adulta.	Solo aplicable a viajeros a países de riesgo
Papilomavirus	No	Recomendada ⁵	Inyectable inactivada. Tres dosis en 0m, 1-2m y 6 m.	Inyectable inactivada. Tres dosis en 0m, 1-2m y 6 m.	Solo financiada e incluida en calendario vacunal en niñas a la edad de 14 años.
Varicela	No	Recomendada ⁶	2 dosis separadas con al menos un mes e iniciar medicación inmunomoduladora al menos 4 semanas tras vacunación completa.	No administrar.	Contraindicada durante el tratamiento. No hay indicación expresa de dar vacuna a pesar de riesgo aumentado.
Herpes Zoster	No	Recomendada	Única dosis e iniciar medicación inmunomoduladora al menos 4 semanas tras vacunación completa.	No administrar.	Vacuna de virus vivos. Contraindicada en pacientes inmunodeprimidos por cualquier vía. La única indicación por ficha técnica es pacientes mayores de 50 años.

¹ Administrar en pacientes con lupus eritematoso sistémico, deficiencias en el complemento, hipogammglobulinemia, asplenia-hipoesplenia o contacto con casos de enfermedad invasora por Meningococo C.

² Administrar en personas nacidas después de 1960 que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos de riesgo:

- Viajes a zonas de riesgo de alta – media endemicidad de enfermedad.
- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- Varones homosexuales u heterosexuales con prácticas de riesgo.
- Cuidadores de pacientes en instituciones socio-sanitarias.
- Trabajadores de determinado tipo de laboratorios.
- Hepatopatía crónica por VHB o VHC.
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de forma repetida.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas.

³ Pacientes con lupus eritematoso sistémico, asplenia, anemia falciforme, pacientes infectados por VIH sintomáticos o no, EPOC o con déficit de inmunidad humoral.

⁴ Solo valorar vacunación si se duda de administración correcta durante la infancia y viaje a zonas con casos documentados de poliomielitis.

⁵ Es una vacuna con indicación ideal de mujeres sin contactos sexuales previos. Por ficha técnica se pueden vacunar hasta mujeres de hasta 26 años.

⁶ Indicada si no hay antecedente clínico de haber padecido la enfermedad o se dispone de analítica con IgG (-).

administrando, en situación de inmunodepresión, una dosis de vacuna polisacárida 23V al menos 8 semanas después de la primera. Es recomendable dar una única dosis de recuerdo de vacuna 23V a los 5 años de la primera dosis^{24,25}.

En caso de haber recibido alguna dosis previa de vacuna 23V, es recomendable dejar pasar al menos un año entre la dosis de 23V y la 13V, para evitar un fenómeno de hiporrespuesta, y al menos 5 años entre la primera y la segunda dosis de vacuna polisacárida 23V para minimizar la aparición del fenómeno de tolerancia inmune^{24,25}.

Hepatitis B

Previo a la vacunación de hepatitis B es necesario comprobar el estado inmune del sujeto a través de la titulación de anticuerpos. Si el paciente no es inmune, se administrarán 3 dosis (0, 1 y 6 a 12 meses). Se comprobará el título de anticuerpos un mes tras la tercera dosis y si no existe una respuesta inmune adecuada se administrará otro ciclo completo con doble dosis.

En pacientes que ya hayan recibido un ciclo completo de vacunación años atrás y no dispongan de anticuerpos protectores en el momento de la valoración, se recomienda la administración de una dosis de recuerdo y medir la titulación de anticuerpos 1 mes después. En caso de respuesta inmune adecuada no precisará de más dosis de recuerdo. Si, por el contrario, no hubiese habido respuesta inmunológica adecuada se completará un segundo ciclo completo de vacunación de 3 dosis^{26,27,28}.

Existen otras recomendaciones como la de realizar pautas rápidas o como la de iniciar directamente con doble dosis que podrían tener mucho interés en caso de demostrar mejores tasas de respuesta en paciente con terapia inmunomoduladora ya instaurada.

Tétanos-difteria-tos ferina

Según el protocolo de vacunación antitetánica publicado el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en 2009, se han de administrar en total 5 dosis a lo largo de la vida y al menos una dosis de vacuna, en la edad adulta, debe llevar componente de tos ferina (Tdpa). Los organismos internacionales recomiendan administrar una dosis de vacuna Tdpa cada 10 años²⁹.

Triple vírica (sarampión, parotiditis y rubéola)

Se trata de una vacuna atenuada por lo que, al contener virus vivos, no puede administrarse después de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor. Es necesario dejar pasar al menos 4 semanas tras la vacunación, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Teniendo en cuenta esto, previo a la vacunación del sarampión es necesario comprobar el estado inmune del sujeto a través de la titulación de anticuerpos. También se deben vacunar contactos

cercanos de los pacientes que no hayan pasado la enfermedad^{1,21,28}.

Vacunas no sistemáticas a administrar según el paciente

Existen gran cantidad de vacunas que podrían administrarse a estos pacientes, pero su administración esta condicionada a la existencia de determinado tipo de comorbilidad o de las características personales del paciente.

La indicación de estas vacunas debe realizarse con prudencia y administrarse solo en aquellos grupos de riesgo en los que esta indicado, ya que si bien la mayoría de ellas son inactivadas, al tratarse de un acto medico, no esta exento de ciertos riesgos que no deben ser asumidos en caso de no ser necesario.

En la tabla nº 3 se exponen estas vacunas y algunas de las características que determinan la indicación o no de su administración, y dicha valoración, debe realizarse por personal avezado.

Probablemente la vacuna de varicela debería estar incluida dentro de las vacunas sistemáticas, pero como su administración requiere de la determinación inmunitaria previa, se ha considerado incluirla en este grupo de vacunas para recordar la importancia de la determinación inmunológica previa.

CONCLUSIONES

Los avances en el tratamiento de la enfermedad autoinmune, si bien mejoran de manera significativa el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes, supone un riesgo aumentado de padecer determinadas enfermedades infecciosas, algunas de las cuales son inmunoprevenibles. A pesar de ello, las tasas de vacunación de estos pacientes siguen siendo pobres.

La evidencia clínica indica que con la vacunación no aumentan los parámetros clínicos o de laboratorio de actividad de enfermedad, por lo que no existe justificación alguna para no indicar la inmunización del paciente.

Las vacunas atenuadas no deben ser administradas en pacientes inmunodeprimidos, pero sí las vacunas inactivadas. Es recomendable administrar las vacunas antes de iniciar la terapia inmunomoduladora para no tener la limitación del tipo de vacuna a indicar.

Seguir un calendario riguroso de inmunización debería limitar las complicaciones infecciosas y debería ser una prioridad para todos los especialistas que tratan este tipo de patologías. Tratar adecuadamente a un paciente debe ser primordial para un facultativo, pero debe serlo aún más, el hacerlo con los máximos criterios de seguridad del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1815-27.
2. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014.
3. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
5. Laccaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1074-81.
6. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
7. Moreno Ramirez D et al. Vacunación del paciente con psoriasis en tratamiento biológico. *Piel* 2011; 26(1): 25 – 30.
8. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM et al. National psoriasis foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
9. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
10. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-14.
11. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003;125:1576-82.
12. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1834 – 40.
13. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1231-8.
14. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 57 – 63.
15. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-692.
16. Esteve Comas M, Loras Alastruey C, Fernandez-Bañares F. How do we manage vaccinations in patients with inflammatory bowel disease? *Dig Dis* 2009; 27: 370-374.
17. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013.
18. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
20. Tomero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González-Álvarez I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23-36.
21. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR* 2013; 62/Supplement; 1-19.
22. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; published online Oct 26. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70246-0.
23. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD001269.
24. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, October 12, 2012; 61(40):816-9.
25. Picazo JJ et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(3):232-252.
26. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-reventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1834-40.
27. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):341-52.
28. Sharmeel k. et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *The Am Journal of Gastroenterology*. 2010;105: 1231-1238.
29. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacunas de difteria y tétanos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Comisión de Salud Pública. 2009.
30. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
31. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Marengo JL, Loza E, López-Longo J, et al. Consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013 Sep-Oct; 9(5):281-96.
32. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2011. Monografías. Red de Vigilancia Epidemiológica de España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2012.
33. Beltran B. et al. Inflammatory bowel disease in travelers: Choosing the right vaccines and check-ups. *World J Gastroenterol* 2011 June 14; 17(22): 2708-2714.
34. Jason K, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral Hepatitis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*; 16 (6): 925-32.
35. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6167-71.
36. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. Dec 2013.



Juan González Moreno

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

VIH Y AUTOINMUNIDAD

INTRODUCCIÓN

La relación entre algunas infecciones, principalmente virales, y diferentes fenómenos autoinmunes, es cada vez más evidente¹. Sin embargo, la relación entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la patología autoinmune (AI) es infrecuente y por lo general poco conocida.

Ya desde los primeros años de la epidemia del VIH se describieron diferentes enfermedades reumáticas asociadas a la infección², principalmente en los estadios más avanzados de la misma y mediadas por linfocitos TCD8, la estirpe linfocitaria predominante en dichos estadios.

El inicio de la entonces llamada terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en la actualidad simplemente conocida como tratamiento antirretroviral (TAR), no sólo supuso un cambio en la historia natural, pronóstico y morbimortalidad de la infección, sino también en las manifestaciones AI o reumáticas asociadas a la misma³.

El objetivo de esta revisión es profundizar en la relación entre la infección VIH y la patología AI y reumática intentando resolver algunas cuestiones que pueden surgir en la práctica clínica.

Para facilitar la escritura y lectura del trabajo se ha definido como patología AI tanto a las enfermedades autoinmunes "clásicas" (como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido) como a patología reumática de patogenia no tan claramente autoinmune (como espondiloartropatías), tal y como se ha recogido en diferentes trabajos publicados sobre el tema en la literatura.

¿ES FRECUENTE LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN VIH Y LA PATOLOGÍA AUTOINMUNE?

La verdadera frecuencia de patología AI en pacientes con infección VIH no es conocida y la enorme diferencia encontrada entre series (entre 1-60 %) lo demuestra⁴. Esta diferencia se debe principalmente a: a) la ausencia de un criterio común a la hora de definir la diferente patología AI, ya que algunos trabajos analizan la presencia de autoanticuerpos y otros incluyen síntomas tan inespecíficos como artralgias; b) las diferentes poblaciones estudiadas, y por lo general el número escaso de pacientes

incluidos en cada trabajo; c) la naturaleza de los propios estudios, por lo general descriptivos retrospectivos, series de casos o revisiones de la literatura. Lo que sí se conoce es que la incidencia de algunas enfermedades AI es relativamente frecuente, principalmente psoriasis o espondiloartropatías, mientras que otras, como el lupus eritematoso sistémico (LES), son extraordinarias.

¿POR QUÉ MECANISMO SE RELACIONAN LA INFECCIÓN VIH Y LA PATOLOGÍA AUTOINMUNE?

Si bien el mecanismo por el que se relaciona la patología AI y la infección por VIH es desconocido, y probablemente multifactorial, se han descrito varias hipótesis como la invasión viral (como en algunas artropatías)⁵, la activación policlonal de células B⁶, factores genéticos⁷ y factores ambientales⁸.

Un mecanismo aceptado es el del mimetismo molecular por el cual el virus, o una parte de él, guarda similitud con un antígeno propio y por ello induce una respuesta AI. Un posible ejemplo fue publicado por Deas et al.⁹, en el que demostraron que aproximadamente un tercio de sus pacientes, con síndrome de Sjögren o LES, presentaban reactividad frente a la proteína del core del VIH p24, sin ninguna otra evidencia de infección por el virus. En otro trabajo se propone el mimetismo molecular como mecanismo responsable de la trombocitopenia AI en la infección por VIH, pues los autores encuentran reactividad cruzada entre epítopos de proteínas virales (particularmente la proteína nef), y un epítipo de la glicoproteína plaquetar GPIIIa¹⁰.

También se ha propuesto el papel de la autoinmunidad por mimetismo molecular en la propia fisiopatogenia de la infección VIH, ya que se han descrito autoanticuerpos frente a moléculas HLA y otros marcadores de superficie de linfocitos T CD4, probablemente estimulados por la exposición de los propios linfocitos T CD4 destruidos, que podrían contribuir en la progresión de la enfermedad por el empeoramiento de la linfopenia⁴.

Durante la infección VIH, además de provocarse un descenso progresivo del número de linfocitos T CD4 y debilitar de esta forma la inmunidad celular, también se produce una disfunción de los linfocitos B que se refleja en una importante activación de esta estirpe celular y la presen-

cia de hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos y autoanticuerpos⁶. Este hecho está íntimamente relacionado con el estado de activación inmunológica crónica vista en pacientes con infección VIH. Esta inflamación crónica es debida en gran medida a un aumento de la translocación bacteriana intestinal al plasma fruto de la destrucción de la barrera intestinal (principalmente de la destrucción de linfocitos T CD4 locales) durante la infección VIH¹¹.

Tal y como se ha comentado previamente, el estado proinflamatorio presente durante la infección por VIH provoca, entre otras consecuencias, la formación de inmunocomplejos¹² que per se pueden ser causa de manifestaciones AI como por ejemplo algunas formas de vasculitis por depósito de los mismos.

En un trabajo publicado por López-Larrea et al se expone la posible relación entre una predisposición genética (HLA-B*5703) y un factor ambiental (en este caso una infección, la del VIH) condicionando una manifestación clínica (espondiloartropatía)⁷.

Con el fin de relacionar los diferentes estadios inmunológicos de la infección por VIH y las manifestaciones AI, atendiendo a los posibles mecanismos patogénicos, Gisele Zandman-Goddard y Yehuda Shoenfeld propusieron la clasificación que se representa en la tabla 1. En esta, se muestra como hay un primer estadio en que la infección por VIH es reciente y el sistema inmune todavía está intacto, pudiendo existir fenómenos de autoinmunidad de forma similar que en el sujeto sano. En el segundo estadio existe un descenso de linfocitos T CD4 y por lo tanto progresión a SIDA. Debido a esta inmunosupresión no sería tan frecuente encontrar fenómenos AI aunque sí otros fenómenos asociados por la inflamación generalizada como los causados por inmunocomplejos (p. ej. vasculitis). En el tercer estadio los linfocitos T CD4 están muy disminuidos y alcanzan su nadir. En este momento hay una inversión de el cociente TCD4/TCD8 haciéndose estos segundos la estirpe predominante y en consecuencia, pudiendo aparecer enfermedades mediadas por éstas, como la psoriasis o el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (o Sjögren like). Por último, el cuarto estadio representa la reconstitución inmunológica tras el inicio del TAR, por lo que podrían aparecer de nuevo enfermedades AI, especialmente aquellas mediadas por TCD4⁴.

Autoanticuerpos

La presencia de diferentes autoanticuerpos en pacientes con infección VIH es relativamente frecuente, si bien su significado, aunque desconocido, parece

poco relevante. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Brasil, se siguieron prospectivamente 100 pacientes con infección por VIH. En esta serie 74 % de los pacientes tenían algún autoanticuerpo positivo en plasma. Aunque esta frecuencia era significativamente mayor que en tres grupos comparadores (80 pacientes con riesgo de infección por VIH, 20 pacientes con infección por otros virus linfotrópicos y 30 donantes de sangre voluntarios), éstos no estaban relacionados con la presencia de clínica AI. En este trabajo los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados fueron los anticardiolipina y anti-DNA. Por último, la presencia de autoanticuerpos no estaba relacionado con los niveles de inmunoglobulinas y sí con un recuento de linfocitos TCD4 más bajo y mayor mortalidad¹³.

Globalmente los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados en la infección por VIH son los antifosfolípidos y su frecuencia varía entre el 7-75 % según las series¹⁴. Petrovas et al analizaron el suero de 44 pacientes infectados por VIH y encontraron que la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos (entre 36-56 % para anticardiolipina, antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol y antifosfatidilcolina) era comparable con la de los pacientes con LES y síndrome antifosfolípido (SAF) secundario, y la de los pacientes con SAF primario, y mayor que la encontrada en pacientes con LES sin SAF¹⁵. Sin embargo, la presencia de anti-β2GP era infrecuente (5 %) en comparación con los pacientes con LES y SAF secundario (50 %) y los pacientes con SAF (70 %). En el mismo trabajo se objetivó que la afinidad de los diferentes anticuerpos antifosfolípido en los pacientes infectados por VIH era menor que en los grupos controles. Los autores justifican esta baja avidéz, por un mecanismo de mimetismo molecular, por el cual se forman estos autoanticuerpos al exponerse fosfolípidos de membrana tras la destrucción celular que ocurre en la infección¹⁵. Este hallazgo está en concordancia con lo descrito en otras infecciones. En este escenario los anticuerpos anticardiolipina son los más frecuentes y no suelen ser patogénicos, mientras que los anticuerpos anti-β2GP tiene un papel trombogénico¹⁶.

Otros autoanticuerpos frecuentemente encontrados en pacientes infectados por el VIH son los ANA y ANCA. En una serie australiana de 105 pacientes con infección VIH, 23 % eran ANA positivos (la mayoría a títulos bajos), y 17 % ANCA positivos (la mayoría inespecíficos). La presencia de estos autoanticuerpos no estaba relacionada con el estado inmunológico ni con la presencia de síntomas AI¹⁷.

Tabla 1. Clasificación de la patología autoinmune según el estadio clínico de la infección VIH. Modificado de referencia 4.

Estadio	Linfocitos TCD4	Carga viral	SIDA	Autoinmunidad
Fase inicial	>500	Alta	No	Enfermedades autoinmunes
Progresión	200-499	Alta	No	Inmunocomplejos
SIDA	<200	Alta	Sí	Espondilo-artropatías.
Reconstitución	>500	Baja	No	Enfermedades autoinmunes

¿QUÉ ENFERMEDADES AUTO- INMUNES SE HAN DESCRITO EN RELACIÓN CON EL VIH?

Según la clasificación propuesta por Gisele Zandman-Goddard y Yehuda Shoenfeld en 20024, la patología AI puede aparecer en los distintos estadios de la infección por VIH, y el momento en el que lo haga va a depender de la fisiopatología de la enfermedad AI y del estado inmunológico del paciente. Por ello se ha intentado clasificar las diferentes patologías AI descritas durante la infección VIH atendiendo a dicha clasificación (detallada previamente).

a) Fase inicial

Síndrome antifosfolípido

Como se ha comentado anteriormente los autoanticuerpos más frecuentemente descritos durante la infección por VIH son los antifosfolípido. Sin embargo, es infrecuente encontrar en la literatura casos de SAF en pacientes con infección por VIH, ya que generalmente los antifosfolípidos descritos durante la infección VIH son poco patogénicos (de baja avidéz, a títulos bajos, y formas no anti- β 2GP). En una serie retrospectiva de Lordache et al., se mencionan 4 casos de SAF (dos de ellos obstétricos), en pacientes con infección VIH. El diagnóstico de ambas enfermedades en dos de ellos fue simultáneo y, aunque un caso tenía T CD4 <200, los otros tres ocurrieron en fases de inmunosupresión menos avanzadas¹⁸. Además de manifestarse en forma de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda¹⁴, hay casos publicados de SAF en infección VIH en forma de necrosis cutánea^{19,20}, trombosis testicular¹⁹, o incluso un caso pediátrico de afectación del sistema nervioso central²¹.

Miopatías inflamatorias

La prevalencia de miopatías inflamatorias en pacientes con infección VIH parece menor de 1 %, siendo la forma más frecuentemente descrita la polimiositis (PM). En un trabajo publicado por Johnson et al²², se evaluaron 64 pacientes con infección VIH y elevación de creatinina quinasa (CK) o debilidad muscular. Trece de los 64 (20 %), fueron diagnosticados por biopsia de miositis. La miositis fue diagnosticada en cualquier estadio inmunológico, si bien la mediana de linfocitos T CD4 (381) muestra una tendencia a presentarse en estadios iniciales de la infección²². En esta serie, el pronóstico fue bueno y el tratamiento inmunosupresor eficaz²². La fisiopatología de esta enfermedad en pacientes infectados por VIH, como en la población general, no está aclarada, y se ha propuesto el efecto directo del VIH²³ o el desbalance entre células T CD4 y T CD8²⁴, ya que las segundas son las predominantes en las biopsias de miositis en pacientes infectados.

En la literatura hay publicado solo 4 casos de dermatomiositis (DM) en pacientes con infección VIH²⁵. Se piensa

que esta infrecuente relación se debe a que, al contrario de lo que ocurriría con la PM, la DM es una enfermedad mediada predominantemente por linfocitos TCD4.

Hepatitis autoinmune (HAI)

Existen pocos casos de HAI descritos en la literatura. Esto se puede deber a dos factores: en primer lugar probablemente se trate de una patología infra-diagnosticada dada la cantidad de procesos que pueden aparecer en la infección VIH asemejando esta condición (fármacos, drogas, infecciones...) y retrasando, consecuentemente, la realización de biopsia hepática. Por otro lado se piensa que, mediante fenómenos de mimetismo molecular, la enfermedad por linfocitos T CD4 autorreactivos¹¹. El tratamiento habitual utilizado para la HAI, corticoides y azatioprina, parece no alterar el control viro-inmunológico de la infección VIH^{18,26}.

b) Progresión

Citopenias autoinmunes

A pesar de que hasta un 34 % de los pacientes con infección VIH pueden tener un Coombs directo positivo²⁷, hay pocos casos publicados de anemia hemolítica autoinmune. Este fenómeno puede ocurrir debido a la adherencia inespecífica de inmunoglobulinas a los eritrocitos, debido a la característica hipergammaglobulinemia de la infección VIH²⁸. Aunque parece más común en estadios avanzados de la infección, se han descrito casos en las diferentes fases de inmunosupresión^{18,28}.

La trombocitopenia es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con infección VIH, y especialmente en aquellos más inmunocomprometidos. Su etiología suele ser multifactorial, bien por una disminución de la producción plaquetar, por la propia infección VIH, o por otras infecciones (tuberculosis) o neoplasias (linfoma), bien por un aumento de la destrucción de las plaquetas por esplenomegalia (infección avanzada por VHC) o por un mecanismo inmunológico. En cuanto a la fisiopatología de ésta última se han descrito diferentes mecanismos, como la destrucción plaquetar por inmunocomplejos²⁹ o el mimetismo molecular, como el que ocurre entre la proteína viral nef y el antígeno de superficie plaquetar GPIIIa¹⁰, o entre la glicoproteína viral gp160/120 y la glicoproteína de superficie plaquetar GPIIb/IIIa³⁰. El tratamiento de elección para la trombocitopenia inmune relacionada con el VIH es el propio TAR, y se ha visto que su eficacia depende del descenso en la carga viral y no de la cifra de linfocitos T CD4^{31,32}. En formas graves se han utilizado diferentes tratamientos asociados al TAR, principalmente corticoides, pero también inmunoglobulinas endovenosas, rituximab o esplenectomía^{33,34}.

Vasculitis

Aunque se han descrito diferentes tipos de vasculitis en pacientes infectados por VIH³⁵, entre las que se incluyen vasculitis leucocitoclástica cutánea³⁶, vasculitis de

grandes vasos^{18,37}, vasculitis primaria del SNC o vasculitis asociadas a otras infecciones virales, principalmente VHB y VHC⁴, la forma más frecuente son las formas de panarteritis nudosa (PAN)³⁸. El mecanismo fisiopatológico no es bien conocido y depende de la forma de vasculitis. Así, se ha propuesto un mecanismo viral directo por el tropismo del virus en células endoteliales, ya que se han encontrado partículas virales en el tejido perivascular en formas de PAN asociadas a la infección VIH³⁹. Otros mecanismos propuestos en las vasculitis es el depósito de inmunocomplejos o la presencia en sangre de crioglobulinas, estas últimas principalmente en la coinfección VIH-VHC. Cabe destacar que las formas de PAN asociadas a VIH suelen ser formas más leves y manifestadas principalmente con síntomas musculares y del sistema nervioso periférico⁴⁰. Aunque se han utilizado diferentes tratamientos inmunodepresores para el tratamiento de la PAN asociada al VIH, también parece existir un efecto beneficioso del propio TAR¹⁸. Por otro lado las vasculitis asociadas a ANCA son muy infrecuentes en este escenario, a pesar de la relativa frecuencia (hasta un 8 %) de ANCA + durante la infección VIH⁴¹.

c) SIDA

Espondiloartropatías

Sin duda este grupo de patologías es el más frecuentemente descrito en la infección VIH, especialmente en la era pre-TAR y en fases avanzadas de la enfermedad. Hasta un 70% de los pacientes caucásicos con espondiloartropatía presentan HLA-B27 positivo³⁸. Asimismo, en población subsahariana, como se ha comentado previamente, se ha descrito otro polimorfismo (HLA-B*5703) relacionado con la espondiloartropatía en un área donde la prevalencia de HLA-B27 está en torno al 1% y donde, previamente a la epidemia VIH, era infrecuente la descripción de dicha patología reumática^{7,42}. La inversión del cociente de linfocitos T CD4/T CD8 que ocurre durante el SIDA favorece que las espondiloartropatías, enfermedades mediadas principalmente por los segundos, puedan expresarse en individuos previamente asintomáticos o exacerbarse en pacientes ya diagnosticados de espondiloartropatía⁴³. El ejemplo subsahariano y la mejoría clínica de algunos de estos cuadros, como la psoriasis⁴³, tras el inicio del TAR, involucran al propio virus en la fisiopatología de las espondiloartropatías. Aunque se han descrito todo tipo de espondiloartropatías, como artritis reactiva o la psoriasis⁴³, la forma más frecuente es la de espondiloartropatía indiferenciada³⁸.

Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (SLID)

El SLID es también conocido como síndrome Sjögren-like debido a la similitud clínica con esta patología AI ya que el SLID se presenta frecuentemente con agrandamiento de glándulas salivares, presencia de síndrome seco y manifestaciones extraglandulares (como neumonía linfocítica, hepatitis, nefritis intersticial, etc.). Como en

el cuadro clásico, este síndrome también puede evolucionar a linfoma³⁸. Al contrario que en el síndrome de Sjögren, en el que los linfocitos encontrados en los infiltrados glandulares son TCD4, en el SLID la estirpe de linfocitos predominante es la TCD8, existiendo también una linfocitosis T CD8 en plasma. Raramente el SLID presenta autoanticuerpos en sangre y generalmente se diagnostica en estadios avanzados de la infección, cuando existe una inversión del cociente de linfocitos TCD4/CD8. Se han descrito algunos polimorfismos HLA asociados al SLID. Desde el inicio del TAR, la prevalencia de esta enfermedad está en descenso⁴⁴.

d) Reconstitución

Lupus eritematoso sistémico

La incidencia de LES en pacientes con infección VIH es muy infrecuente, e incluso se han considerado enfermedades excluyentes. La infección VIH y el LES comparten características clínicas (artralgias, lesiones cutáneas, afectación renal, adenopatías, etc.), hematológicas (leucopenia, linfopenia, anemia, hipergammaglobulinemia, etc.) y serológicas (ANA, antifosfolípidos)⁴⁵. Esto provoca que el diagnóstico diferencial entre los dos cuadros sea difícil, más aún considerando que algunos pacientes con LES pueden presentar serologías falsamente positivas para VIH⁴⁶. La presencia de hipocomplementemia, títulos altos de ANA, positividad para anti-DNA o anti-Sm o una biopsia renal compatible con nefritis lúpica pueden orientar al diagnóstico de LES⁴⁵. Se han propuesto varias hipótesis acerca de la infrecuente asociación entre ambas enfermedades. En los inicios de la epidemia por VIH se consideró que el hecho de que el LES sea más frecuente en mujeres mientras que la infección VIH lo sea en varones, especialmente homosexuales, podría justificar este hecho⁴⁷. Asimismo, algunos autores consideran que el defecto cuantitativo y cualitativo de linfocitos T CD4 visto en la infección VIH podría evitar el desarrollo de LES, lo cual explicaría la aparición de este síndrome en fases de reconstitución inmunológica⁴⁸, si bien se han descritos casos de LES en pacientes con VIH en cualquier momento de la infección⁴⁵. Por último, también se ha propuesto que el elevado número de autoanticuerpos encontrados en el LES podría proteger frente a la infección VIH⁴⁹.

Artritis reumatoide (AR)

A pesar de que se ha observado que los pacientes con infección VIH presentan títulos más altos de factor reumatoide y anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados que controles sanos⁵⁰, la asociación VIH-AR es rara⁵¹. Aunque parece más frecuente en estadios de menor inmunosupresión o durante el periodo de reconstitución inmunológica¹⁸, ambas enfermedades pueden coincidir en fases avanzadas de la infección VIH⁵¹. Al ser una patología mediada principalmente por linfocitos T CD4 se han descritos casos de mejoría clínica de la AR tras la infección por VIH⁵².

¿CÓMO SE DEBE TRATAR LA PATOLOGÍA AUTOINMUNE EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN VIH?

Un tema controvertido es el del uso de medicación inmunosupresora en el paciente con infección VIH y como esta puede influir en el control de la segunda.

Debido a la escasez de evidencia clínica acerca de la relación entre la patología AI y la infección VIH es difícil extraer alguna conclusión de un tema aún menos conocido, el del uso del tratamiento inmunosupresor en la infección, si bien algunos datos se pueden extrapolar de situaciones clínicas habituales de la infección por VIH. Así, el uso de corticoides es común en patología SIDA como la infección por *Pneumocystis jirovecii* o la tuberculosis, sin evidenciarse un peor control virológico o inmunológico de la infección, ni objetivarse un mayor número de efectos adversos por los mismos que en la población general. En cuanto al uso de corticoides para el tratamiento de patología AI en pacientes infectados por el VIH la mayor experiencia proviene del tratamiento de citopenias autoinmunes (principalmente la PTI)³⁴, de distintas formas de artritis (en especial la artritis reactiva) o del síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa³⁸.

No existe demasiada experiencia clínica publicada acerca del uso de ciclosporina A para el tratamiento de enfermedades AI en pacientes con infección por VIH. El papel inmunomodulador de este fármaco ha demostrado, *in vitro*, que puede reducir la muerte celular programada por linfocitos T CD8 y, consecuentemente, frenar la destrucción de células T CD4 y con ello la progresión de la inmunosupresión provocada por la infección. Asimismo, la ciclosporina A tiene un efecto de inhibición de la replicación viral *in vitro* mediante la inhibición de la ciclofilina A. Sin embargo, en la práctica clínica, y aunque se utilizó incluso en los primeros años de la epidemia VIH para reforzar un tratamiento entonces insuficiente, no se ha visto eficaz como fármaco para el tratamiento de la infección⁵³.

Otro fármaco que ha demostrado inhibir la replicación viral *in vitro*, y además reducir la carga viral *in vivo*, es la hidroxicloroquina, por lo que su uso en pacientes con infección VIH, a pesar de la falta de evidencia, no estaría contraindicado.

Poco conocido también es la seguridad de las distintas terapias biológicas en el paciente infectado por el VIH. Un estudio liderado por Cepeda describe la experiencia del uso de fármacos anti-TNF en 8 pacientes con infección VIH y diferente patología reumática, sin objetivarse un deterioro en el control viro-inmunológico durante 48 meses de seguimiento⁵⁴.

Conviene recordar que, salvo con el uso de corticoides, y éstos generalmente en periodos de tiempo limitados, no existe gran experiencia clínica del uso de fármacos inmunosupresores en la infección VIH, por lo que su uso debe ser individualizado y siempre tratar cada caso de forma multidisciplinar.

CONCLUSIONES

Si bien no se conoce la verdadera incidencia de patología autoinmune en la infección VIH, ésta probablemente se encuentre infradiagnosticada. El mecanismo etiopatogénico es desconocido y probablemente multifactorial. Según el estadio de la infección VIH son más frecuentes unas enfermedades que otras y existen patologías, como el LES, que son extraordinarias. Existe poca experiencia en cuanto al tratamiento de la patología autoinmune en la infección VIH, y su uso debe ser cauteloso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sener AG, Afsar I. Infection and autoimmune disease. *Rheumatol Int.* 2012 Nov;32(11):3331-8.
2. Muñoz Fernández S, Cardenal A, Balsa A, Quiralte J, del Arco A, Peña JM et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum.* 1991 Aug;21(1):30-9.
3. Marquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol.* 2004 Apr;31(4):741-6.
4. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec;1(6):329-37.
5. Hughes RA, Macatonia SE, Rowe IF, Keat AC, Knight SC. The detection of human immunodeficiency virus DNA in dendritic cells from the joints of patients with aseptic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1990 Jun;29(3):166-70.
6. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1983 Aug 25;309(8):453-8.
7. López-Larrea C, Njobvu PD, González S, Blanco-Gelaz MA, Martínez-Borra J, López-Vázquez A. The HLA-B*5703 allele confers susceptibility to the development of spondylarthropathies in Zambian human immunodeficiency virus-infected patients with slow progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):275-9.
8. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med.* 1987 Jan;106(1):19-26.
9. Deas JE, Liu LG, Thompson JJ, Sander DM, Soble SS, Garry RF et al. Reactivity of sera from systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998 Mar;5(2):181-5.
10. Li Z, Nardi MA, Karparkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):572-6.
11. Stratton R, Slapak G, Mahungu T, Kinloch-de Loes S. Autoimmunity and HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Feb;22(1):49-56.
12. Russo S, Lopalco L. Is autoimmunity a component of natural immunity to HIV? *Curr HIV Res.* 2006 Apr;4(2):177-90.
13. Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, da Silva NP, Sato EI, Andrade LE. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS.* 1997 Dec;11(15):1845-50.

14. Sène D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* 2008 Feb;7(4):272-7.
15. Petrovas C, Vlachoyiannopoulos PG, Kordossis T, Moutsopoulos HM. Anti-phospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without anti-phospholipid syndrome: comparisons of phospholipid specificity, avidity and reactivity with beta2-GPI. *J Autoimmun.* 1999 Nov;13(3):347-55.
16. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Jun;9(3):212-8.
17. Savige JA, Chang L, Horn S, Crowe SM. Anti-nuclear, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-glomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals. *Autoimmunity.* 1994;18(3):205-11.
18. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, Jeantils V, Goujard C, Boue F et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):850-7.
19. Leder AN, Flansbaum B, Zandman-Goddard G, Asherson R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus.* 2001;10(5):370-4.
20. Hassoun A, Al-Kadhimi Z, Cervia J. HIV infection and antiphospholipid antibody: literature review and link to the antiphospholipid syndrome. *AIDS Patient Care STDS.* 2004 Jun;18(6):333-40.
21. Shah I, Chudgar P. Antiphospholipid syndrome in a human immunodeficiency virus 1-infected child. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2):185-6.
22. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr 15;49(2):172-8.
23. Seidman R, Peress NS, Nuovo GJ. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids in skeletal muscle in patients with myopathy. *Mod Pathol.* 1994 Apr;7(3):369-75.
24. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol.* 1991 May;29(5):474-81.
25. Carroll MB, Holmes R. Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):673-9.
26. Puius YA, Dove LM, Brust DG, Shah DP, Lefkowitz JH. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Apr;42(4):425-9.
27. De Angelis V, Biasinutto C, Pradella P, Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical significance of positive direct antiglobulin test in patients with HIV infection. *Infection.* 1994 Mar-Apr;22(2):92-5.
28. Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol.* 2002 Jun;70(2):174-6.
29. Karpatkin S, Nardi M. Autoimmune anti-HIV-1gp120 antibody with antiidiotype-like activity in sera and immune complexes of HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *J Clin Invest.* 1992 Feb;89(2):356-64.
30. Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004 Dec;127(5):607-8.
31. Carbonara S, Fiorentino G, Serio G, Maggi P, Ingravallo G, Monno L et al. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Infect.* 2001 May;42(4):251-6.
32. Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 1999 Oct 14;341(16):1239-40.
33. Bettaieb A, Fromont P, Louache F, Oksenhendler E, Vainchenker W, Duédari N et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1992 Jul 1;80(1):162-9.
34. Ambler KL, Vickers LM, Leger CS, Foltz LM, Montaner JS, Harris M et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol.* 2012;2012:910954.
35. Guillevin L. Vasculitides in the context of HIV infection. *AIDS.* 2008 Sep;22 Suppl 3:S27-33.
36. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol.* 2001 Apr;54(4):275-8.
37. Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol.* 2000 Mar;31(3):374-9.
38. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jan;20(1):92-9.
39. Cuellar ML. HIV infection-associated inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 May;24(2):403-21.
40. Font C, Miró O, Pedrol E, Masanés F, Coll-Vinent B, Casademont J et al. Polyarteritis nodosa in human immunodeficiency virus infection: report of four cases and review of the literature. *Br J Rheumatol.* 1996 Aug;35(8):796-9.
41. Klaassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM, Vlekke AB, Weigel HM, Eeftink Schattenkerk JK et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 1992 Jan;87(1):24-30.
42. Tikly M, Njobvu P, McGill P. Spondyloarthritis in sub-Saharan Africa. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Jun;16(6):421.
43. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jul;10(7):470-8.
44. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun 15;55(3):466-72.
45. Mody GM, Patel N, Budhoo A, Dubula T. Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV: case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):186-94.
46. Barthel HR, Wallace DJ. False-positive human immunodeficiency virus testing in patients with lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug;23(1):1-7.
47. Palacios R, Santos J, Valdivielso P, Márquez M. Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and a review of the literature. *Lupus.* 2002;11(1):60-3.
48. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Dec;35(3):166-74.
49. Fox RA, Isenberg DA. Human immunodeficiency virus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Jun;40(6):1168-72.
50. Romic Z, Derek L, Burek V, Unic A, Serdar T, Marijancevic D et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in HIV positive patients. *Rheumatol Int.* 2011 Dec;31(12):1607-10.
51. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, Safe IP, Lacerda MV. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):396-400.
52. Bijlma JW, Derksen RW, Huber-Bruning O, Borleffs JC. Does AIDS 'cure' rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1988 Apr;47(4):350-1.
53. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, Benucci M, Scarpato S, Bazani C et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):100-3.
54. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):710-2.

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales

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

EFFECTIVIDAD DEL CAMBIO DE ANTI-TNF EN AR: RESULTADOS DEL REGISTRO NACIONAL SUECO

Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):890-6.

Numerosos estudios de práctica clínica habitual indican que casi un 50% de pacientes interrumpen el tratamiento con anti-TNF durante los primeros 3 años. El cambio a un segundo anti-TNF es frecuente, siendo razonable dadas las diferencias en estructuras moleculares, acción inmunológica, inmunogenicidad y farmacocinética. Para optimizar el cambio entre estos fármacos, se necesita más información sobre los factores que obligan a ello (ineficacia o efectos secundarios) o si el tipo del primer anti TNF influye en la respuesta del segundo. En muchos estudios observacionales, se ha descrito una mejor retención y efectividad para etanercept, con algunas dudas de sesgos de cambio o una verdadera diferencia. Una forma de “desconectar” tales sesgos de los efectos relacionados es hacer comparación sobre la supervivencia entre ellos y la efectividad de un antiTNF individual usado como segunda opción. El estudio que se comenta procede del registro ARTIS (Terapias Anti-Reumáticas en Suecia) y evalúa el cambio de un primer anti TNF a un segundo en diferentes circunstancias, tratando de identificar una estrategia óptima y explorar la supervi-

vencia de adalimumab, etanercept e infliximab cuando se usan como segunda opción tras una primera discontinuación. Se estudiaron un total de 7.052 pacientes (golimumab y certolizumab excluidos) con predominio de etanercept (3.072), infliximab (2.174) y adalimumab (1.802), el tiempo medio hasta la vista basal fue de 4.5 meses, y se consideraban de más valor los datos clínicos y serológicos de respuesta a los 6 meses frente a los 3. La efectividad de los tres fármacos fue valorada en función de la causa de suspensión, entre las que destacaron: intolerancia, fracaso primario o secundario, y otras (gestación, decisión del médico o paciente, enfermedad inactiva, muerte, etc..). La mitad de los pacientes que iniciaron con infliximab, adalimumab o etanercept durante el periodo 2005-2012 discontinuaron el tratamiento por varias causas. De estos pacientes, un tercio cambiaron a otro antiTNF en los primeros 6 meses, un 35% de todos los pacientes alcanzaron actividad baja de la enfermedad o remisión. Durante los primeros 24 meses después del cambio a un segundo anti TNF, un 60% de pacientes suspendieron y la media de supervivencia fue de 14 meses. Respecto a la estrategia de cambio, los mejores resultados se obtuvieron entre pacientes que cambiaron de infliximab a etanercept debido a ineficacia, además etanercept como segunda opción se asoció a una mayor supervivencia del fármaco comparado con in-

fliximab. Los autores concluyen que después de un fracaso al primer anti TNF se puede alcanzar una respuesta favorable con el cambio.

Comentarios

Al igual que otros registros, el beneficio de hacer el cambio a un segundo anti TNF o misma diana puede llevar a una mejoría clínica significativa que justifique esta estrategia terapéutica. Ya sabemos que casi un 40% de pacientes alcanzan actividad mínima o remisión de la enfermedad, independientemente de la especificidad del primer fármaco. Hay que destacar determinados sesgos como son la alta actividad al inicio, la capacidad de reducción de actividad del DAS que no es lineal, para poder interpretar con precisión los resultados con un primer anti TNF o con el segundo.

LA VENTANA TERAPEÚTICA DE OPORTUNIDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Raza K, Filer A. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):793-4

Se acepta que la conocida como ventana terapéutica de oportunidad en la artritis reumatoide es un momento para conseguir cambiar la trayectoria de la enfermedad. Este concepto se basa en estudios que muestran, por ejemplo, que un tratamiento precoz dentro de los 3 meses del inicio de los síntomas, tiene resultados favorables com-

parados con pacientes tratados de forma más tardía al comienzo de los síntomas. También que una estrategia "agresiva" administrada en esa fase de oportunidad, puede enlentecer a la larga el daño estructural. Sin embargo, tales datos con estas aproximaciones y sus resultados, son similares a una situación en la cual no hay un punto en el cual la ventana se convierta en una verdadera opción temporal para el tratamiento. Por tanto, es muy importante conocer que hay un intervalo de tiempo real o ventana en AR de inicio que no debemos olvidar por las repercusiones negativas en el control de la enfermedad a largo plazo. Y en coherencia con esto, cada intento debe ir dirigido a tratar pacientes antes de que se agote o pase ese tiempo.

Los datos de pacientes con AR de varios estudios han sido analizados y han valorado la relación entre duración de síntomas y valoración inicial por el reumatólogo y resultados favorables referidos a remisión libre de FAMES, remisión sostenida independiente al uso de FAMES y bajas tasas de progresión radiográfica. Y han encontrado que la relación entre duración de los síntomas y resultados favorables no es lineal y que los beneficios ganados al reducir tiempo de tratamiento están disminuidos, sobre todo para el dominio de remisión sostenida libre de FAME. Hay cohortes en que la ventana empieza a las 14.9 semanas, aunque en sentido más realista hasta 6 meses, los FAMES llevan a una mejoría significativa de los resultados a largo plazo. Otros datos de 10 centros europeos desde 2009 a 2010 muestran que el retraso medio desde el inicio de síntomas a la valoración del paciente por un reumatólogo fue de 24 semanas, incumpliendo esa ventana de oportunidad. Este retraso se debe a varios factores que existen en casi todos los escenarios asistenciales de nuestro entorno más cercano y que son: retraso del paciente en buscar ayuda, retraso del médico general en derivar al reumatólogo, y retraso del reumatólogo en valorar al paciente

ya derivado. En cada una de estas causas el sistema sanitario y sus autoridades pueden actuar a varios niveles, facilitando la identificación y derivación sin demora para iniciar medidas terapéuticas en el periodo de máxima eficiencia.

La existencia de una ventana de oportunidad también lleva implícito cuestiones de gran importancia. Los mecanismos de inflamación, tales como la sinovitis puede ser cualitativamente diferente (microambiente celular y de citoquinas en AR precoz y tardía), y cuantitativamente al existir una cantidad diferente de sinovial al inicio y el umbral para alcanzar respuesta puede ser menor.

Comentarios

Una revisión amplia de la literatura apoya que el tratamiento precoz de la AR está asociado con mejores resultados a largo plazo. Más allá de una obviedad para este tipo de pacientes con patología crónica y daño irreversible, es necesario un abordaje integral para que funcionen los elementos implicados en una asistencia efectiva. Nuestra experiencia directa y clínica con este tipo de pacientes no difiere de este planteamiento. Y ojalá en un futuro cercano podamos aplicar racionalmente los conocimientos y metas por alcanzar.

EVALUACIÓN DE LOS COSTES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE EN LA ÚLTIMA DÉCADA

Dörte Huscher, Thomas Mittendorf, Ulrich von Hinüber et al. *Ann Rheum Dis.* 2015, 74: 738-745

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que conlleva un alto impacto social debido a pico de incidencia en edad laboral (55-64 años), gastos de tratamiento y pérdida de productividad. Los estudios de costes de la enfermedad en Europa y América del Norte estiman entre 4.000-6.000€/paciente-año por cuidados relacionados con la salud, comparado con otros pacientes no AR que está al-

rededor de 1.000€. Si se añade comorbilidad a la AR se suman unos 2.000€ más sobre coste basal. En Alemania el coste de tratamiento en el año 2.002 era de 4.737€/paciente-año.

El uso cada vez más elevado de fármacos biológicos en la práctica clínica ha multiplicado por 3 y 6 veces el gasto en costes directos y en el ámbito de muchas ciudades europeas. Los cambios en los patrones de tratamiento se ha acompañado de un descenso en la media de la actividad de la enfermedad (DAS28), hospitalizaciones, baja por enfermedad e incapacidad laboral. El descenso significativo de ingresos, asistencia a pacientes no ingresados, visitas de enfermería y fisioterapia han sido cuantificados en pacientes con AR en Suecia entre 2.001 y 2.010. En una revisión sistemática en 19 estudios se mostraron los efectos positivos de los fármacos biológicos en el absentismo y presentismo. Como factores determinantes de los costes destacan la alta actividad durante mucho tiempo, el estado funcional y la comorbilidad.

El objetivo de este estudio fue analizar cómo los recientes cambios en las pautas de tratamiento y resultados se reflejan en una utilización mejor de los recursos y costes socio-sanitarios. Para ello se analizan datos desde 2.002 a 2.011 para evaluar otros componentes como costes indirectos desde la introducción de las terapias biológicas.

Los resultados destacan un incremento importante en costes directos desde 4.914€ a 8.206€ en pacientes en edad laboral de 18-64 años y de 4.100€ a 6.221€ (5.6% a 31.2%) en pacientes jubilados > 65 años (2.8% a 19.2%). Esto fue acompañado de un descenso en los tratamientos de pacientes ingresados y costes indirectos debidos a bajas laborales e incapacidad. La media total de crecimiento fue de 2.437€ a 2.981€ para pacientes en edad laboral y 2.121€ en jubilados. En resumen, el aumento del gasto en pacientes con AR en la última década, está asociado con bajas tasas de hospitalización, mejor estatus funcional y la menor incidencia de de incapacidad laboral, com-

pensando la proporción de elevados gastos por el coste de los fármacos que ha llegado a estabilizarse en media desde 2009 hacia adelante.

Comentarios

Los resultados obtenidos son comparables a otros estudios precedentes de diversos países de Euro-

pa y Norteamérica. Es de destacar que los costes directos dependen de los precios de los fármacos, que también han tenido ajustes de precios en últimos años (hasta de un 30 % en algunos contratos con proveedores). De especial importancia es calcular gastos indirectos, como la pérdida de productividad que es

muy superior a todo lo invertido en un buen control de la enfermedad. La tendencia actual es iniciar terapias efectivas en fases iniciales que incluyen mejorar estrategias con FAMEs (tripe terapia) y alcanzar mejores resultados sin que necesariamente se incremente el gasto para el tratamiento de AR.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

BUENOS RESULTADOS DE LA ARTROPLASTIA DE CADERA Y RODILLA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Shah UH, Mandl LA, Mertelsmann-Vosset C, et al. Lupus [Epub ahead of print]

En este estudio de casos y controles (nivel de evidencia OCEBM: 4), llevado a cabo con los datos del registro de artroplastia total de cadera (ATC) y rodilla (ATR), realizadas entre mayo de 2007 y junio de 2011, en un solo centro sanitario, se comparan los resultados obtenidos en pacientes con LES frente a los que se produjeron en pacientes con osteoartritis (OA), apareados por edad, sexo y presencia de necrosis ósea avascular (osteonecrosis [ON]). Se registraron un total de 54 ATC y 45 ATR primarias en pacientes con LES. Un 32% de pacientes con LES y ATC presentaban ON, pero no se dio ningún caso en los pacientes

con ATR y LES. En el preoperatorio, los pacientes con LES y ATC presentaban más dolor (42.5 vs 52.7; $p=0.01$) y peor situación funcional (38.8 vs 48.0; $p=0.05$), medido con la escala WOMAC, comparado con los pacientes que padecían OA. Transcurridos dos años, no había diferencias en el dolor (91.1 vs 92.1; $p=0.77$) o la función (86.4 vs 90.8; $p=0.28$), en la escala WOMAC entre ambos grupos de pacientes. Por otra parte, las puntuaciones de dolor (42.6 vs 48.4; $p=0.14$) y función (42.1 vs 46.8; $p=0.30$) de los pacientes con LES y ATR fueron similares a las de aquellos con OA, tanto en el preoperatorio como a los dos años de seguimiento (85.7 vs 88.6; $p=0.50$ para el dolor y 83.7 vs 85.1; $p=0.23$, para la función). Los pacientes con LES y ATC y LES y ATR, presentaban mayor frecuencia de insuficiencia renal (14% vs 1%; $p=0.007$) y de hipertensión arterial sistémica (52% vs 29%; $p=0.009$), comparados con los pacientes del

grupo de OA. En el análisis multivariante de regresión lineal, la presencia de LES no se relacionó con mayor dolor o peor situación funcional. Los autores concluyen que aunque los pacientes con LES presentan mayor morbilidad y peor situación de dolor y funcionalidad de la cadera en el preoperatorio de un ATC, que aquellos con OA, el LES no parece ser determinante de peores resultados a corto plazo, por lo que se refiere al dolor y la funcionalidad, tras la intervención de artroplastia de ambas articulaciones.

Comentarios

La ON es una entidad caracterizada por la muerte de la médula ósea y las trabéculas óseas, resultado de la isquemia tisular. En el LES, la prevalencia de lesiones de ON sintomáticas en el periodo anterior a la disponibilidad de la RMN variaba entre 2 y 30% (Autoimmune Dis 2012;2012:725249). Posteriormente, en la evaluación seriada

mediante RMN de caderas y rodillas de pacientes con LES y tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, la ON, con frecuencia multifocal, ha podido observarse hasta en el 44% de los casos (Ann Rheum Dis 2001;60:1145), pero suele ser asintomática y puede no dejar secuelas. Las tasas de artroplastia en pacientes con LES están aumentando y se relacionan con ON, pero también con artritis erosiva, infección, fracturas y OA (J Rheumatol 2014;41:867-74). Históricamente, estas intervenciones tenían peores resultados en pacientes con LES que en otras formas de ON, aunque más recientemente los resultados son buenos y similares en ambas entidades (Curr Rheumatol Rep 2014;16:441). Este es el resultado del estudio que comentamos, que confirma algunos otros anteriores, controlando diferentes factores sociodemográficos y clínicos confundentes, mediante apareamiento en la selección de los controles y análisis multivariante de regresión lineal.

PUEDEN DETECTARSE HASTA 180 AUTOANTICUERPOS EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Yaniv G, Twig G, Shore DB, et al. Autoimmun Rev 2015;14:75-9.

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática, referida a los diferentes autoanticuerpos que se han descrito en la literatura en pacientes con LES (nivel de evidencia 2, OCEBM 2011). Para la búsqueda, entre 1960 y 2011, en lengua inglesa, se utilizaron en Pubmed los descriptores "systemic lupus erythematosus" y "autoantibody" y se valoraron, en los diferentes artículos, la prevalencia de los autoanticuerpos, los autoantígenos frente a los que se dirigen y sus relaciones con la actividad de la enfermedad y las manifestaciones clínicas de ésta, así como sus posibles implicaciones etiopatogénicas. Localizaron un total de 180 autoanticuerpos, dirigidos frente a antígenos nuclea-

res, citoplasmáticos, componentes de la membrana celular, asociados a fosfolípidos, elementos celulares de la sangre, células endoteliales, antígenos del sistema nervioso, proteínas plasmáticas, proteínas de matriz celular y otros componentes antigénicos. Se presenta una tabla, en el cuerpo del artículo, detallando 28 anticuerpos que se han correlacionado con la actividad del LES. Así mismo, en otra tabla, se enumeran los 102 anticuerpos que se han correlacionado con actividad específica de los diferentes órganos y sistemas del organismo, de forma que, algunos de ellos, como es el caso los anticuerpos anti-DNAs, pueden tener varias implicaciones patogénicas específicas y figurar en distintos apartados (predecir las exacerbaciones del LES y correlacionarse con el grado de afectación en pacientes con nefritis lúpica y cerebritis). Se ha descrito relación de distintos autoanticuerpos y las siguientes manifestaciones del LES: nefritis lúpica, pérdidas fetales, linfopenia, leucopenia, anemia, trombopenia, fenómenos trombóticos, artritis, serositis, manifestaciones neuropsiquiátricas, fenómeno de Raynaud, vasculitis, manifestaciones cutáneas, fotosensibilidad, alopecia y xeroftalmía.

Comentarios

Como comentan los autores, dado el amplio despliegue de autoanticuerpos, se mantiene la cuestión de si el LES es una única enfermedad con distintos fenotipos o realmente se trata de diferentes procesos que se manifiestan con un fenotipo similar. Por otra parte, en realidad, los anticuerpos implicados en la fisiopatología del LES son minoría: dirigidos frente a las distintas células sanguíneas, anti-Ro, anti-DNAs, anti-Methy-D-Aspartato receptor N, anti-proteína P ribosomal, anti-fosfolípidos y anti- β 2 glicoproteína 1. También comentan que 90 anticuerpos son comunes al 20 % de los pacientes y solo 20 de ellos lo son al 50 %, por lo que consideran necesaria una reclasificación de los pacientes con LES en base a su espectro de anticuerpos, en especial

porque algunos de ellos se encuentran fuertemente asociados a manifestaciones muy concretas: anti-Sm y anti-RNP con nefritis, anti-DNA con Anti-Ro y anti-La con Sjögren y anti-DNAs con anti-fosfolípidos con trombosis. Por último, refieren que el mecanismo patogénico de los anticuerpos puede dividirse en 5 tipos: formación de inmunocomplejos circulantes e "in situ" que se depositan en los órganos diana y activación del complemento (anti-DNAs y anti-nucleosomas), ligadura a las superficies celulares y citolisis o citotoxicidad (anti-Ro/La, anti-proteína P ribosomal, anti-linfocitarios, anti-eritrocitos y anti-fosfolípidos), penetración en las células vivas e inducción de disfunción celular (anti-DNA y anti-U1RNP) y ligadura a moléculas extracelulares con reactividad cruzada, tal como heparan sulfato (anticromatina, anti-DNA y anti-fosfolípidos).

NEFRITIS LÚPICA CON AUTOANTICUERPOS FRENTE A LAS PROTEÍNAS DE LA VÍA ALTERNA DEL COMPLEMENTO Y MUTACIÓN DEL GEN DEL C3

Nozal P, Garrido S, Martínez-Ara J, et al. BMC Nephrol. 2015 Mar 30;16(1):40

La paciente de este caso clínico presentó, con 20 años, un brote de Nefritis Lúpica (NL), con las alteraciones analíticas correspondientes y lesiones en la biopsia renal características de la clase IV-G(A). Fue tratada con glucocorticoides intravenosos (iv) y orales, junto con ciclofosfamida iv durante un año, obteniendo una respuesta completa que se mantuvo en los siguientes 5 años. Durante este tiempo, los niveles de C3 en sangre presentaron valores por debajo del límite inferior de la normalidad, pero los del C4 fueron normales. En ese momento, presentó un nuevo brote de actividad de la NL, con descenso muy importante de ambos factores, C3 y C4. En una nueva biopsia renal, además de una NL clase IV-G, se observaron datos de cronicidad. Se aplicó el mismo

tratamiento, con respuesta completa, aunque de nuevo se mantuvieron bajos los niveles de C3 sérico. Se realizó un estudio de los familiares, observándose que su madre tenía también reducidos los niveles de C3. En el análisis genético de la paciente y su madre se detectó que eran portadoras de una mutación heterocigota del exón 2 del gen C3 (c.131_146del; p.Leu44Argfs*19). Esta mutación supone una detención prematura en la síntesis del C3 que produce una proteína trunca, no funcional. Así mismo, en la paciente se detectaron anticuerpos frente al C3 y los factores de la vía alterna (VA), I, B y la Properdina, así como inmunocomplejos circulantes (ICCs), isotipo IgG, compuestos con Factor B y Properdina, en casi todas las muestras de la paciente, almacenadas en el transcurso de los 16 años de seguimiento, pero no en

las de su madre. A pesar de que la paciente tenía la misma mutación que su madre, sus niveles de C3 séricos eran más bajos, por lo que se planteó un estudio funcional para establecer si los autoanticuerpos dirigidos frente a las proteínas de la VA eran los responsables. Estos estudios revelaron que, en efecto, esta era la situación, pero que solo se producía en la fase fluida.

Comentarios

Los autores de esta publicación comunican el primer caso de una paciente con una mutación heterocigota del gen C3, que se manifestó clínicamente como una NL y presencia de autoanticuerpos frente al C3 y diferentes proteínas de la VA del complemento, responsables de su activación y control, y que pueden explicar la lesión tisular limitada al tejido renal. Aunque los factores del complemen-

to participan en la lesión tisular de las enfermedades autoinmunes, la deficiencia congénita de sus componentes iniciales de la vía clásica se asocian con el desarrollo de LES, en relación con problemas de autotolerancia inmunológica, así como infecciones, derivadas de la situación de inmunodeficiencia. Por otra parte, los ICCs suponen activación y consumo del complemento a través de la vía clásica, reduciendo los niveles séricos de C3 y C4 en paralelo (Semin Nephrol 2007;27:69-80; J Autoimmun 2010;34:276-86). Pero, también puede suceder que los autoanticuerpos, dirigidos frente a los factores de la VA del complemento, puedan ser responsables de la reducción del C3 sérico y de un aumento de los depósitos de los productos derivados de su activación en el glomérulo renal, causando inflamación local y la lesión tisular (Lupus 2011;20:1378-86).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Zuily S, Rat AC, Regnault V et al. TAC(I) T investigators.. Lupus. 2015 Apr 10. pii: 0961203315580871.

El estudio parte de la premisa de que la calidad de vida relacionada con la salud (Health-related quality of life, HRQoL) en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) no ha sido estudiada suficientemente, y por ello el objetivo fue comparar la HRQoL de pacientes

con SAF frente a la de la población general, valorando en particular el impacto de la enfermedad tromboembólica sobre la calidad de vida de estos pacientes.

La HRQoL se midió en una cohorte de un estudio multicéntrico francés mediante el cuestionario Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS-SF-36; mejor puntuación = 100, peor = 0). Se estudiaron un total de 115 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y/o lupus eritematoso sistémico (LES), con una edad media de 42.7 ± 14.1

años, de los cuales 86 eran mujeres. Se realizó el diagnóstico de SAF en 53 pacientes. Comparado con la población general (3617 sujetos, cuyas puntuaciones de este cuestionario se publicaron en 2001), los valores de los pacientes con SAF mostraron un deterioro significativo de la HRQoL. En los 111 pacientes, la media del sumatorio del componente físico (SCF) fue de 48.2 ± 18.9 y el sumatorio del componente mental (SCM) fue de 43.1 ± 11.4 . Aquellos que tenían un LES asociado a SAF fueron los

que mostraron las peores puntuaciones: SCF = 40.8 ± 10.6 , SCM = 40.6 ± 16.5 , en comparación con los pacientes sin LES o los sujetos con AAF sin enfermedad tromboembólica. En los pacientes con SAF, el antecedente de trombosis arterial cerebral, coronaria o periférica se acompañó de un deterioro de la HRQoL: SCF = 42.2 ± 9.4 vs 49.2 ± 8.5 ; SCM = 33.9 ± 13.7 vs 44.6 ± 10.3 .

Comentarios

Este estudio muestra cómo los pacientes con SAF presentan un deterioro de la calidad de vida ligada a la salud, y de modo particular aquellos con LES o los que tienen antecedentes de enfermedad arterial tromboembólica. La calidad de vida es uno de los elementos que se deben considerar al valorar la carga de cualquier enfermedad, entre ellas el síndrome antifosfolípido, de modo que se pueda prestar el apoyo que los pacientes precisan. No obstante, y a pesar de ser progresivamente mayor el número de estudios centrados en la calidad de vida asociada a la salud en numerosas enfermedades, la realización de test complejos que miden fielmente la calidad percibida viene limitada por el tiempo que requieren, y del que habitualmente no se dispone en la práctica asistencial diaria. En cualquier caso, este tipo de estudios permiten concienciar al clínico acerca de la necesidad de abordar las enfermedades sistémicas con el objetivo de alcanzar el mayor grado posible de bienestar físico y psicológico.

¿INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA Y DEL FACTOR Xa EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N et al. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr 9. pii: S1568-9972(15)00069-5. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.007.

Se ha realizado un análisis descriptivo de pacientes con SAF que tomaban nuevos anticoagulantes

orales (NACO, inhibidores de trombina o del Factor Xa) pertenecientes a una cohorte observacional multicéntrica francesa entre enero de 2012 y marzo de 2014. Los objetivos principales fueron la recurrencia trombótica y la descripción de los episodios hemorrágicos.

El estudio incluyó 26 pacientes con SAF (primario en 12 de ellos) que recibían NACO. De ellos, 20 habían sido tratados previamente con anticoagulantes (19 con anti-vitamina K y 1 con fondaparinux) una media de 3 años. Los NACO se introdujeron por dificultad en el control del INR o por simplificación terapéutica ($n = 17$), recurrencia de trombosis, sangrado por anticoagulantes orales y fibrilación auricular. Seis pacientes recibieron NACO como primera línea de tratamiento. Después de una media de 19 meses de seguimiento (intervalo 8-29 meses), se observó una recaída por trombosis arterial, dos episodios de sangrado (hipermenorrea y hemorragia digestiva baja asociada a rivaroxaban) y recurrencia de migraña en un paciente, que llevaron a la suspensión del tratamiento en cuatro pacientes. Sus autores concluyen que los NACO podrían ser una opción terapéutica alternativa en los pacientes con SAF y que se requieren estudios prospectivos para evaluar su seguridad. En este sentido, se ha puesto en marcha un estudio con rivaroxaban en paciente con antecedentes de trombosis venosa y SAF, asociado o no a LES: *Lupus. 2015 May 4. pii: 0961203315581207. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. Cohen H, Doré CJ, Clawson S et al. RAPS Trial Protocol Collaborators.*

Comentarios

Los anticoagulantes orales clásicos, anti-vitamina K (AVK) ejercen su acción mediante la inhibición de la gamma-carboxilación de los

factores procoagulantes II, VII, IX y X; sin embargo, también disminuyen la actividad de algunos anticoagulantes naturales, como las proteínas C y S, también vitamina K-dependientes, lo que puede "contrabalancear" el efecto de los AVK. Además, los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) aumentan la actividad de estas proteínas (C y S). Rivaroxaban y apixaban tienen como diana específica el Factor Xa, y dabigatran es un inhibidor directo de la trombina. Estos nuevos anticoagulantes (NACO) no ejercen ninguna influencia sobre las proteínas C y S, y por ello se especula que los NACO podrían ejercer un efecto anticoagulante más intenso que los AVK.

En cualquier caso, y a la espera de resultados de estudios prospectivos en marcha o que se diseñen en el futuro, es evidente la ventaja que representan los NACO para los pacientes con SAF, con frecuencia jóvenes y en quienes se indica la anticoagulación de modo indefinido. Sin embargo, se plantean algunas cuestiones. Por ejemplo, el SAF tiene la particularidad de favorecer tanto la trombosis arterial como la venosa (EDEV), y el estudio RAPS está diseñado para pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. En este sentido, la indicación de los NACO es la fibrilación auricular no valvular y la EDEV, y por tanto queda el interrogante de si los NACO podrán tener un efecto protector de la trombosis en ambos territorios vasculares, arterial y venoso, en los pacientes con SAF. Por otro lado, es posible que haya pacientes con EDEV asociada a SAF que siguen anticoaguladas porque presentaron una trombosis venosa profunda del miembro inferior mientras tomaban anticonceptivos orales. En tales casos, antes que indicar un NACO en sustitución del acenocumarol (o de warfarina), debería replantearse si la paciente debe continuar anticoagulada. En el mismo sentido, un resultado de igual eficacia de un NACO frente a AVK en pacientes con antecedentes de EDEV puede tener una interpretación equívoca, pues existe

un subgrupo de pacientes que presentó un episodio trombotico venoso en el contexto de estado portador de anticuerpos antifosfolipidos asociado a un factor precipitante (reposo prolongado, posoperatorio, otros), que en ausencia de este hace poco probable la recurrencia de la trombosis (teoría del second hit). Por otro lado, podría plantearse la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes seleccionados que han negativizado de un modo persistente los AAF. Es decir, en el momento actual, en el que se está planteando que el cambio de acenocumarol a un NACO podría ser una buena opción terapéutica, deberíamos preguntarnos también si realmente todos los pacientes con acenocumarol precisarían continuar anticoagulados. Estas cuestiones podrán resolverse mediante estudios ad hoc y el sentido común, junto a una actitud de estrecha colaboración con el paciente en la toma de la mejor decisión terapéutica posible.

RESULTADOS DEL REGISTRO EUROPEO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO (EUROAPS)

Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A et al; EUROAPS Study Group Collaborators. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):387-95. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.010. Epub 2014 Dec 31.

El objetivo fue analizar los hallazgos clínicos, datos del laboratorio y la evolución maternofoetal en una serie de 247 pacientes con SAF obstétrico perteneciente al Registro Europeo de SAF. Se incluyeron pacientes de modo prospectivo y retrospectivo en un seguimiento tres años.

Todas las pacientes tenían AAF y cumplían los criterios de Sydney. De acuerdo a las categorías de laboratorio, 84 de los 247 pacientes se incluyeron en la categoría I (más de un AAF positivo), 42 en la IIa (solo anticoagulante lúpico positivo), 66 en la IIb (solo anticardiolipina IgG y/o IgM) y 55 en la IIc (solo anti-beta 2 GP1 positivo).

Como principales resultados, se produjeron un 77% de nacimientos vivos (192/247). Un 72% (177/247) de mujeres recibieron heparina más dosis bajas de AAS. En el grupo de pacientes que no lograron nacidos vivos, un 30% no habían recibido tratamiento adecuado. Aparecieron complicaciones obstétricas diferentes de las pérdidas embrionarias o fetales (por ejemplo, preeclampsia) en 129 casos (52.2%). Se observaron dos casos de trombosis durante el embarazo y 14 durante el puerperio. Un 7 (3%) de mujeres desarrollaron un LES. Se observaron bajos niveles de complemento en el 48% (98/201). Solo un 34% (84/247) estaban en la categoría I de laboratorio (más de un AAF positivo). Los marcadores de morbilidad maternofoetal más importantes fueron la presencia de anticoagulante lúpico y la triple positividad serológica.

De estos resultados, sus autores obtienen las siguientes conclusiones:

1. El SAF obstétrico muestra características diferenciales respecto al SAF clásico.

2. Se necesitan todas las categorías de laboratorio para evitar diagnósticos falsos negativos.
3. En algunos casos, los niveles de complemento podrían ser un marcador serológico.
4. El SAF obstétrico tiene una buena evolución maternofoetal cuando las pacientes reciben tratamiento con heparina de bajo peso molecular y bajas dosis de aspirina.
5. La trombosis y la progresión a LES en madres con SAF obstétrico es infrecuente comparado con el SAF clásico, lo que sugiere que pueden tener diferentes mecanismos patogénicos mediados por los AAF.

Comentarios

El registro europeo de SAF obstétrico se encuentra activo. El estudio periódico de los pacientes incluidos en él puede ser un instrumento adecuado para conocer el comportamiento de esta entidad, sobre la base de un banco común de datos que podrán ayudar a un mejor conocimiento y manejo de las pacientes gestantes portadoras de un síndrome antifosfolípido.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA INOSINA 5'-MONOFOSFATO DEHIDROGENASA: UN TRAJE A MEDIDA PARA LA DOSIFICACIÓN DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO

Schaier M, Scholl C, Scharpf D et al. *Nephron Dial Transplan* 2015;30:i138-i145.

El ácido micofenólico (MMF) es un fármaco cada vez más empleado por todos nosotros en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Su actividad inmunosupresora se basa en la inhibición reversible de la 5'-monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), deplecionando los linfo-

citados activados de nucleótidos de guanina y retardando su proliferación. Ni su eficacia ni sus efectos secundarios son similares en todos los pacientes, lo que implica que existe una variabilidad interindividual. La necesidad de monitorizar el fármaco y ajustar las dosis para optimizar su actividad inmunosupresora no ha sido estudiada.

El objetivo del estudio es examinar la correlación entre la evolución clínica y la relación farmacocinética (PK)-farmacodinámica (PD) del MMF en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA).

Se incluyeron un total de 358 pacientes, 100 con VAA, 29 con lupus eritematoso sistémico (LES) y 229 en los que se había excluido una EAS. Para el estudio PK se midieron los niveles de MMF plasmáticos mediante una técnica de enzima-inmunoensayo multiplicado y el análisis PD fue realizado determinando la actividad de la IMPDH por cromatografía líquida. Se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) de ambos.

Se observó una alta variabilidad interindividual respecto a la actividad basal de la IMPDH en los pacientes sin tratamiento con MMF. Durante los 22 ± 8 meses de período de seguimiento de los 30 pacientes con VAA que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio PK/PD, se observaron un total de 7 recaídas con una puntuación en la escala de actividad de Birmingham de $9,2 \pm 6$. Los pacientes con recaída durante el período de observación presentaban una actividad de la IMPDH significativamente mayor tanto basal como en el momento de la recaída respecto a pacientes estables, indicando una inadecuada supresión de la IMPDH. Se observó además que el AUC de los niveles de MMF fue significativamente menor en los pacientes con recaída que en los pacientes estables. En 8 pacientes se diagnosticaron infecciones graves durante el tratamiento con MMF que motivaron ingreso hospitalario para la administración de antibioterapia parenteral, presentando este subgrupo una

AUC de IMPDH significativamente menor. La monitorización del fármaco pudo, por tanto, identificar a pacientes que no estaban siendo tratados de forma adecuada con el tratamiento estándar, de tal forma que un AUC de IMPDH aumentado y un AUC de los niveles de MMF descendido por debajo de unos determinados cortes se correlacionó con un riesgo 10 veces superior de desarrollar una recaída de la vasculitis.

Los autores concluyen que una adecuada monitorización del tratamiento podría mejorar su eficacia y disminuir el riesgo de efectos adversos.

Comentarios

Este artículo nos ha parecido muy interesante por lo que podría aportarnos a nuestra práctica clínica diaria, si bien serán necesarios más estudios y estandarizar las determinaciones PK/PD a todos los laboratorios. De cualquier forma, está claro que no todos los enfermos son iguales ni todos responden de la misma forma al tratamiento, por lo que poder optimizar las dosis a cada paciente sería el ideal terapéutico, el "traje a medida".

PET-TAC: UNA HERRAMIENTA FUNDAMENTAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. *Medicine* 2015;94(14):e622. doi: 10.1097/MD.0000000000000622.

En esta revisión sistemática y metanálisis los autores se proponen clarificar el papel del PET en el manejo de los pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y con arteritis de Takayasu (AT) con 3 objetivos: describir y determinar los criterios del PET para el diagnóstico de la inflamación vascular, su utilidad para el diagnóstico de inflamación de grandes vasos en

pacientes con ACG y su utilidad para valorar la actividad inflamatoria en pacientes con AT.

Para ser incluido en el estudio los artículos publicados tenían que cumplir los siguientes criterios para ACG: criterios de la ACR y/o biopsia positiva; y para AT: criterios ACR y/o los criterios de Ishikawa; descripción de los criterios de positividad del PET y al menos 4 pacientes. Se incluyen 21 estudios con un total de 413 pacientes, 127 ACG, 197 AT y 89 indeterminados.

Los resultados del estudio concluyen:

- Que el PET tiene una muy buena sensibilidad (S) y especificidad (E) para el diagnóstico de inflamación de grandes vasos en pacientes con ACG y AT, siendo superior en los primeros (S:90%, E:98 vs S:84%, E:84%).
- En pacientes con ACG una captación vascular igual o superior a la captación hepática parece ser el mejor criterio para la detección de inflamación vascular comparada con controles.
- Existe una correlación entre la intensidad de la captación y los marcadores de actividad en los pacientes con AT.
- Sin embargo, se puede observar una captación aumentada del PET en pacientes con AT sin marcadores de actividad (7/12 pacientes: 58%). Los autores se detienen en este aspecto "crucial a nuestro entender", ya que está bien establecido que la actividad de la vasculitis es muy difícil de asegurar y que estudios necrópsicos muestran inflamación vascular en pacientes considerados inactivos. Son necesarios estudios prospectivos para determinar si este grupo se asocia a una mayor progresión de la enfermedad y por tanto a un mayor número de complicaciones.

Comentarios

En este artículo se sintetiza lo que desde hace tiempo se viene pensando, que el PET-TAC es una prueba fundamental en el diagnóstico y valoración de la actividad de

las vasculitis de grandes vasos. Nos parece interesantísimo el grupo de pacientes clínica y analíticamente inactivos con PET-TAC positivo. Hasta que no haya evidencia de si estos enfermos se benefician de más tratamiento nosotros pensamos que, si la captación es extensa e intensa, probablemente habría que tratarlos.

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS: UNA ALTERNATIVA EFICAZ Y SEGURA EN LA GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. ¿DE ELECCIÓN EN CASOS DE INFECCIÓN?

Guidelli GM, Tenti S, Pascarelli NA, et al. *Autoimmun Rev.* 2015 Mar 24. pii: S1568-9972(15)00067-1. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.005.

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) son consideradas como una alternativa en pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA) refractaria o con contraindicación para la terapia convencional (infección, enfermedad grave o embarazo). In vitro, se unen a las regiones variables de los ANCA e inhiben su unión a autoantígenos, de forma dosis-dependiente, y la liberación de citocinas (TNF- α e IL-1). Este trabajo recoge 5 casos de pacientes con GPA tratados con altas dosis de IgIV mensuales (500 mg/kg/día x 3 días durante 9 meses) para evaluar su eficacia y tolerabilidad, con revisión de la literatura. Caso 1: varón diagnosticado a los 58 años, con afectación muscular, pulmonar y cutánea, tratado con glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CF). A los 64 años presenta aspergilosis pulmonar, con cese de CF e inicio de IgIV. Caso 2: mujer diagnosticada a los 34 años, con síntomas ORL y constitucionales, tratada con GC y CF, y micofenolato (MMF) de mantenimiento, con buena respuesta. Con 42 años presentó dos episodios de neumonía por citomegalovirus que obligó a suspender MMF, y tras el

primer mes de terapia antiviral se administraron IgIV. Caso 3: varón diagnosticado a los 48 años con afectación renal, tratado con GC, CF y plasmaféresis, consiguiendo una remisión parcial. A los 62 años presentó una citopenia que obligó a suspender la CF, e iniciar GC, MMF e IgIV. Caso 4: mujer diagnosticada a los 43 años, con participación de la vía respiratoria superior e inferior, insuficiencia renal y lesiones inflamatorias microvasculares cerebrales, en tratamiento con GC y azatioprina (AZA). A los dos años presentó un infarto agudo de miocardio que precisó la colocación de un stent, con suspensión de AZA e inicio de IgIV. Caso 5: mujer diagnosticada a los 44 años, con polineuropatía, afectación articular y cutánea, en tratamiento con GF y rituximab. A los 48 años presentó una perforación intestinal por vasculitis que requirió ileostomía y hemicolectomía izquierda, y tratamiento con GC e IgIV. Tras el tratamiento y a los 3 meses, 4 pacientes estaban en remisión completa (BVAS 0) y 1 en parcial; ninguno presentó recaídas y sólo se registraron efectos adversos leves (40% cefalea y 40% náuseas y sofocos). Limitaciones del artículo: es una serie de casos con unos resultados que pueden ser atribuidos a la casualidad, no se puede determinar si la mejoría se obtuvo por efecto directo de las IgIV u otros factores (GC), y un tiempo de seguimiento escaso. Los autores realizan una revisión de la Cochrane en la que encuentran un ensayo clínico aleatorizado, 4 estudios no aleatorizados y 18 informes anecdóticos en los que se concluyen beneficios clínicos y buena tolerancia en la mayoría de los pacientes, y 3 informes de casos en los que no se observa ningún efecto beneficioso.

Comentarios

Aunque no existen directrices actuales sobre las dosis, frecuencia y duración óptimas de las IgIV, el tratamiento a altas dosis parece eficaz y con un buen perfil de seguridad, siendo una opción a tener

en cuenta cuando los inmunosupresores están contraindicados, deben ser suspendidos por iatrogenia o como ahorrador de GC. No obstante, consideramos necesario realizar más estudios con una mayor duración para demostrar estos hallazgos de una forma más consistente y considerar las IgIV dentro de un protocolo de tratamiento a largo plazo en las vasculitis asociadas ANCA.

RITUXIMAB VS CICLOFOSFAMIDA EN VASCULITIS ASOCIADA ANCA CON AFECTACIÓN RENAL TRAS 2 AÑOS: ¿QUÉ NOS APORTA?

Ann Rheum Dis. 2015 Mar 4. pii: annrheumdis-2014-206404. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.

El estudio RITUXVAS demostró tasas de inducción a la remisión y de seguridad, a los 12 meses, similares entre rituximab (RTX) y ciclofosfamida (CF) en vasculitis asociadas a ANCA (VAA) con afectación renal. Este ensayo aleatorizado pretende conocer los resultados a largo plazo y la necesidad de mantener la inmunosupresión tras el tratamiento de inducción con RTX. Incluye 44 pacientes con diagnóstico reciente de VAA y afectación renal aleatorizados 3:1 a RTX 375 mg/m²/semana x4 con dos pulsos intravenosos de CF (n=33), o CF intravenosa durante 3-6 meses + azatioprina (n=11, grupo control), durante 24 meses. El end point primario, compuesto de muerte, enfermedad renal terminal (ERT) y recaída, se produjo en 14/33 (42%) en el grupo RTX y en 4/11(36%) en el grupo CF (p=1,00), con una mediana de tiempo hasta el primer evento de 246 (0-648) y 363 días (8-610), respectivamente. Los datos comparativos entre el grupo RTX y el grupo CF fueron los siguientes, respectivamente: ERT acumulada y supervivencia libre de recaída: 58% vs 73% (p=0,37); tasa de supervivencia acumulada: 82% vs

73% ($p=0,56$); mortalidad: 18% vs 27,7%; ERT 6% vs 0% ($p=1,00$); tasa de supervivencia renal acumulada: 93% vs 100% ($p=0,39$); recaídas: 21% (1 recaída renal con ERT y 6 recaídas menores) vs 18% (2 recaídas principales) con $p=1,00$; positividad PR3-ANCA: 61% vs 45%; positividad ANCA en el momento de la recaída: 4/7 vs 1/2 fueron MPO-ANCA mientras que 2/7 vs 1/2 fueron PR3-ANCA; tasas libres de enfermedad acumulada: 73% vs 78%; mediana de tiempo hasta la primera recaída: 378 vs 363-775 días. Con respecto al recuento de células B (CB), a los 6 meses todos los pacientes del grupo RTX consiguieron la depleción completa, frente a uno en el grupo CF ($p<0,01$), y durante el seguimiento posterior 23/33 (70%) presentaron aumento de CB, tras una mediana de 12,6 meses. La tasa de recaída acumulada a fue del 30% en aquéllos con aumento de CB y 0% en los que

no presentaron dicho aumento ($p=0,22$). Las recaídas ocurrieron en el 21% vs el 18% del grupo control ($p=1,00$) y todas se produjeron tras el aumento de CB. Por último, el 88% del grupo RTX y el 73% del grupo CF negativizaron los ANCA durante el seguimiento ($p=0,34$). Del primero, un 59% mantuvieron MPO/PR3-ANCA, mientras que el 41% permaneció ANCA-negativo. Hubo un 35% de recaídas con la positivización de los ANCA, un 8% entre los que permanecieron negativos y un 40% con la positivización de ANCA y aumento de CB. La tasa de recaída acumulada en el grupo RTX fue del 35% con positivización ANCA y en 10% entre los que permanecieron negativos ($p=0,15$). En el grupo CF, un 63% mantuvo positivos los ANCA mientras el 38% permanecieron negativos, siendo las recaídas del 40% con la positivización de los ANCA y del 0% entre los que permanecieron negativos. Los autores con-

cluyen que tras dos años, no hay diferencias entre ambos grupos para las variables descritas, y que en el grupo RTX el aumento de CB se asoció con recaída.

Comentarios

RTX es eficaz para inducir la remisión en pacientes con VAA con afectación renal. Sin embargo, este trabajo pone de manifiesto que no existen diferencias a los 2 años entre RTX sin terapia de mantenimiento y el esquema clásico con CF + azatioprina para las variables ERT, recaídas y muerte, ni para la frecuencia de cada componente en la afectación renal. Aunque RTX es una alternativa al tratamiento clásico, es importante la vigilancia de posibles recaídas, sobre todo si existen niveles detectables de CB en sangre periférica y positivización de ANCA, y posiblemente necesitemos más estudios para mejorar el mantenimiento de la remisión en estos pacientes.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.

Raquel Ríos Fernández

Hospital San Cecilio. Granada.

¿QUÉ MÉTODO ES EL MEJOR PARA EL CRIBADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA? OJO QUE EL DETECT SE ANALIZÓ CON UNA PEQUEÑA TRAMPA INTERESANTE

Yanjie Hao, Vivek Thakkar, Wendy Stevens, et al. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:7.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) aparece en un 10-12 % de pacientes con esclerodermia sistémica (ES) y se acompaña de una mortalidad elevada. La idea de que un tratamiento temprano puede condicionar un mejor pronóstico, ha llevado a desarrollar diferentes estrategias a fin de poder hacer un diagnóstico lo más precozmente posible. Los autores del estudio que comentamos compararon tres métodos al uso, para ver cuál de ellos permite identifi-

car mejor a los pacientes con ES e HAP: el DETECT, que ya hemos comentado con anterioridad (desarrollado por un equipo internacional en 2013), el ASIG (desarrollado en Australia en 2012) y las guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Neumología (GCN), desarrolladas en 2009.

Los autores aplican los tres algoritmos a 73 pacientes consecutivos que fueron sometidos a cateterismo derecho (CD) por sospecha de HAP. Se calculó la sensi-

bilidad (Sen), especificidad (Esp), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de cada uno de ellos. Estas mismas características las analizaron en un escenario teórico con una prevalencia de HAP del 10 %. Según el CD 37/73 (36,9 %) tuvieron HAP. Tanto el DETECT como el DESIGN tuvieron una Sen y VPN del 100 %. La GCN tuvo una Sen del 96,3 % y una especificidad del 91 %, dejando sin clasificar a un paciente y no pudiendo ser aplicadas a 3 pacientes en los que no se observó regurgitación tricuspídea. La Esp de ASIG (54 %) fue la más elevada. Si la prevalencia de HAP hubiera sido del 10 %, el VPN de los modelos se hubiera mantenido, pero el VPP habría caído a menos del 20 %. La Esp de los tres algoritmos fue baja (35,3 % para DETECT, 25,8 % para GCN y 54,5 % para ASIG. Los autores concluyen que, en ausencia de regurgitación, tanto DETECT como ASIG, funcionan mejor que las GCN.

Comentarios

Mejorar el diagnóstico de la HAP, en cuanto a precisión y rapidez, es un reto en la actualidad. Los enfermos con HAP asociada a ES, incomprensiblemente, aún siguen diagnosticándose de forma tardía, cuando están en clases funcionales avanzadas (III/IV). En el estudio que comentamos, los autores encuentran un VPN y Sen del 100 % para el algoritmo DETECT, un algoritmo que es fácil de realizar y al que podemos acceder en la red (<http://detect-pah.com>). No obstante, en la elaboración del algoritmo solo se incluyeron pacientes con DLCO <60 % y más de 3 años de evolución. En el que comentamos, los autores obviaron estas premisas y aplicaron el DETECT a todos los pacientes. En su estudio, el 6,5 % de los pacientes con HAP tenían una DLCO >60 % (N=4) y un 8,2 % (N=5) una evolución <3 años. De haber aplicado los criterios estrictos esos enfermos se hubieran perdido. Respecto a las guías GCN, hacer constar que precisan de la medición de la velocidad de flujo tricuspídeo, que

no puede medirse en el 20-39 % de los casos. En este estudio, si se hubiera elegido un corte de 2,8 m/s, se hubieran perdido el 4 % de los pacientes y si hubiera sido 3,4 m/s, se habrían perdido el 48 % nada menos.

¿QUÉ PASA SI APLICAMOS LOS CRITERIOS ACR/EULAR DE 2013 EN PACIENTES AFECTOS DE RAYNAUD?

Jin-Su Park, Min-Chan Park, Jason Jung-sik Song, et al. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:77

El diagnóstico de esclerodermia (ES) es clínico, pero la clasificación, para la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, se fundamenta en diversos criterios. Los más utilizados fueron, durante años, los de la ACR, que, desde hace tiempo, se sabe adolecen de muchos defectos al dejar fuera a pacientes con formas precoces y sin afectación cutánea. Con posterioridad, los más utilizados han sido los de LeRoy, con los que se consiguió un notable avance, pero aún con grandes deficiencias. Para intentar solventar estas y otras deficiencias, la EULAR y la ACR desarrollaron, en 2013, una nueva clasificación y en este artículo los autores los aplican a un grupo de pacientes afectados de Raynaud (N=64) y a otro de pacientes ya diagnosticados de ES (N=60), en un hospital universitario en Seúl.

El reclutamiento de pacientes se hizo de forma consecutiva. Los pacientes que alcanzaron una puntuación ≥ 9 se clasificaron como ES. Hay que destacar que, como en la mayoría de los centros, la determinación de anti-RNA polimerasa III no estaba disponible. Diecisiete de los 64 pacientes con Raynaud (26,5 %) y que no cumplían los criterios de la ACR fueron reclasificados como ES. Además, 33/64 (51,6 %) cumplían criterios clasificatorios de

otras conectivopatías (15 Sjögren, 8 LES, 5 EMTC, 3 AR y 2 miopatías inflamatorias). Los dedos tumefactos ("puffy fingers") fueron el hallazgo clínico más frecuente que contribuyó a la reclasificación de los enfermos (53,1 %), seguido de la esclerodactilia (10,9 %) y las telangiectasias (10,9 %). Además, 46/64 (71,8 %) tuvieron alteraciones capilaroscópicas, 5 enfermedad pulmonar intersticial, y 1 HAP. En 36/64 (56,3 %) la determinación de ANA fue (+), en 19/64 (29,7 %) el patrón fue centromérico. Se detectaron ACA en 22 (33,4 %) y ATA en 2 (3,1 %). En el análisis de regresión múltiple, las variables independientes que contribuyeron a explicar la reclasificación, fueron: esclerodactilia (OR: 60), telangiectasias (OR: 13) y la presencia de ACA (OR: 11).

Comentarios

Creo que se trata de un estudio modesto, pero interesante. Sorprende la cantidad de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes entre los afectados de Raynaud, lo que excede con mucho a la esperada. Pero, en cualquier caso, y de acuerdo con lo que lo autores comentan, aplicando los criterios clasificatorios de la ACR/EULAR hasta 1 de cada 4 pacientes con Raynaud se clasificarían más precozmente como ES. Ahora bien, si un médico ve en la consulta a un paciente con Raynaud, una capilaroscopia patológica y esclerodactilia ¿de qué lo clasificaría? ¿de Raynaud idiopático? Pues eso..., que el juicio clínico es lo que se debe utilizar para el diagnóstico de los pacientes.

LAS ÚLCERAS DIGITALES PREDICEN UN PEOR CURSO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ESCLERODEMIA

Carina Mihai, Robert Landewé, Desirée van der Heijde, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-6.

Aunque la fibrosis es lo más característico de la esclerodermia

cada vez está creciendo más la evidencia del papel de la microvasculopatía como el primer evento patogénico.

Los pacientes con esclerodermia pueden desarrollar afectación de los órganos internos dando lugar a enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco, afectación gastrointestinal grave, y crisis renales esclerodérmicas entre otras. Por lo tanto es importante detectar y tratar la afectación de los órganos internos tan pronto como sea posible. Aunque en la práctica clínica no es fácil por la ausencia de predictores o biomarcadores. Las úlceras digitales aparecen precozmente y pueden ser un buen predictor clínico y de evolución de la enfermedad.

En algunos estudios se ha encontrado asociación entre la presencia de úlceras digitales y afectación difusa, la aparición de enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión arterial pulmonar. En este trabajo se parte de la base de datos EUSTAR para comprobar si la hipótesis de que los pacientes que presentan como primera manifestación úlceras digitales, tienen un peor pronóstico.

Los pacientes fueron seguidos durante 3 años. Se consideró que el pronóstico de la enfermedad era peor si había úlceras digitales activas en las sucesivas visitas, úlceras digitales de reciente aparición, progresión de la esclerosis de la piel, presencia de enfermedad pulmonar intersticial grave, una PAPs >40 mmHg, fallo cardíaco o crisis renal esclerodérmica. Se consideraron eventos cardiovasculares la aparición de úlceras recientes, una PAPs >40 mmHg o una fracción del VI <50 %. Se seleccionaron 3207 casos de los cuales 1092 tuvieron úlceras. El seguimiento fue de $5 \pm 2,2$ años, durante el cual hubo 451 muertes. El tiempo hasta el fallecimiento desde la instauración del fenóme-

no de Raynaud fue de $17,3 \pm 11,3$ años y desde cualquier otro síntoma fue de $8,9 \pm 8,6$ años. Las causas de mortalidad se relacionaron con la ES en 288 casos, en 85 casos no lo hicieron y en 78 casos no se pudo establecer la posible relación.

Los pacientes con historia de úlceras tuvieron más úlceras activas y más úlceras de aparición reciente en las sucesivas visitas con respecto a aquellos que no las habían tenido. También presentaron más deterioro de la FVC, DLCO, LEVF, una mayor elevación de la PAPs, de eventos cardiovasculares, y muerte.

En el análisis de COX ajustado por la edad y sexo la aparición de úlceras activas y recientes se relacionó con tener antecedentes de úlceras digitales, una elevada PAPs, eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa.

Comentarios

Los pacientes con historia de úlceras digitales son propensos a desarrollar no sólo nuevas úlceras, sino también un aumento de la PAPs y más eventos cardiovasculares, presentando una menor supervivencia.

En este estudio se han incluido otras covariables que han sido predictores en otros estudios, como el ser varón, tener una forma difusa, una PAPS elevada, anticuerpos antipoisomerasa I, o nuevos biomarcadores como el incremento del factor de crecimiento placentario o los niveles de progenitores de células endoteliales, demostrando que la historia de úlceras digitales es el predictor más potente de la aparición de nuevas úlceras digitales y de su recurrencia en las sucesivas visitas.

Estos resultados confirman una vez más que en los ensayos clínicos que vayan dirigidos a la prevención de úlceras digitales, es importante tener recogido si el paciente tiene historia de úlceras digitales ya que supone

un alto riesgo de desarrollar úlceras durante el seguimiento. Otra conclusión es que los pacientes con antecedentes de úlceras digitales se podrían beneficiar de tratamiento vasoactivo como prostanoídes, y bloqueantes de los receptores de la endotelina, para la prevención de la recurrencia de las mismas, especialmente en las estaciones frías.

El que la historia de úlceras digitales sea un predictor de eventos cardiovasculares es importante ya que podría llegar a ser un signo centinela para la afectación de los órganos internos, incluso en la enfermedad de reciente diagnóstico.

No se encontró que la historia de úlceras digitales fuera un predictor independiente de una peor supervivencia. Sin embargo se han podido identificar más factores de riesgo en relación con la mortalidad y se ha visto que la historia de úlceras digitales tiene un valor pronóstico con respecto a la supervivencia similar al de la forma difusa o al descenso de la FVC, y con una asociación más fuerte que la presencia de ATA.

Aunque no hay duda de que los estudios de cohortes tienen valor, este estudio tiene sus limitaciones. En la base de datos EUSTAR la historia de úlceras digitales se ha basado únicamente en los datos aportados por el paciente y no se han podido clasificar en isquémica, traumática o en relación con calcinosis. Tampoco se ha incluido la capilaroscopia y se ha perdido información sobre la causa de la muerte.

No obstante este estudio nos muestra una vez más que la historia de úlceras digitales es un importante ítem que no se debe olvidar en la historia, y útil en la decisión hecha con respecto al tratamiento. Su presencia debe de alerta al médico sobre un seguimiento más estrecho del paciente.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹
Daniel Sánchez Cano ²

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.
² FEA Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

MIASTENIA GRAVIS Y PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

Wang R, Li J, Wang M, et al. Prevalencia de miastenia gravis y anticuerpos asociados en el péufigo paraneoplásico y su valor pronóstico
Br J Dermatol. 2015;172:968-75. doi: 10.1111/bjd.13525.

La asociación de miastenia gravis (MG) y péufigo paraneoplásico se ha considerado siempre una relación clásica. En esta serie de 58 pacientes se determina la prevalencia de pacientes con síntomas miasteniformes y la titulación de los diferentes anticuerpos que clásicamente se han determinado como: anti receptor de acetilcolina (AChR), anti-acetilcolinesterasa (AChE), anti-titina (TyT), anti receptor de rianodina (RyR), y finalmente de las quinasas músculo-específicas (MuSK). Se determinaron asimismo en controles sanos y con la presencia o ausencia de disnea y debilidad muscular. El 39 % de los pacientes con péufigo paraneoplásico experimentaron debilidad muscular y el 35 % reunían criterios para ser diagnosticados de miastenia gravis. En relación a las determinaciones serológicas el 35 y el 28 % presentaron anticuerpos anticolinesterasa y frente al receptor de la acetilcolina respectivamente siendo las únicas diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de determinaciones practicadas. Estos anticuerpos se relacionaban significativamente con disnea y mientras que los antireceptor, antititina y receptor de rianodinas lo hacían con el síntoma debilidad muscular.

Comentarios

Primer estudio que demuestra en una amplia serie de pacientes la relación de ambas entidades y nos hace plantearnos la necesidad de la estrecha colaboración del neurólogo en la tipificación de los pacientes con péufigo paraneoplásico. No obstante y por el momento el pronóstico vital a 5 años de pacientes con esta asociación no se muestra especialmente diferente.

PSORIASIS Y COMORBILIDADES INMUNOMEDIADAS: EL ESTUDIO AQUILES

Vanaclocha F, Crespo-Erchiga V, Jiménez-Puya R, Puig L, et al.
Actas Dermosifiliogr. 2015;106:35-43. doi: 10.1016/j.ad.2014.06.003

Los pacientes con psoriasis presentan con frecuencia comorbilidades, incluyendo otras enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad (EIMI) y factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En este trabajo se describe la prevalencia basal de otras EIMI y comorbilidades en una cohorte de pacientes con psoriasis. El estudio AQUILES es por tanto un estudio observacional, prospectivo, sin intervención y multicéntrico, de ámbito español, de 2 años de seguimiento realizado sobre 3 cohortes independientes de pacientes (psoriasis, espondiloartritis y EII). Enrola 528 pacientes con psoriasis con una edad media de 46,7 años con un claro predominio masculino del 60,2%. Presentaron otra EIMI 82 pacientes (15,5%). El 73,1% presentó al menos un FRCV: tabaquismo (40,5%); obesi-

dad (26,0%); dislipidemia (24,8%); hipertensión arterial (24,3%) y diabetes mellitus (12,3%).

Comentarios

En este estudio español se constata que un porcentaje moderado de pacientes con psoriasis presenta otra EIMI asociada, predominando las espondiloartritis (14,0%), y dentro de estas la artritis psoriásica, con una prevalencia del 13,1% en la muestra. Otras EIMI, como las EII (1,3%) y la uveítis (0,2%) fueron menos frecuentes. Sin embargo, otras comorbilidades, en especial los FRCV, presentaron una prevalencia elevada. Esto hace que el dermatólogo tenga un papel esencial en la detección de FRCV mediante una simple toma de presión arterial y una analítica básica. Las asociaciones descritas están en el rango descrito para otros estudios de prevalencia del área mediterránea y aunque la cifra no es exageradamente alta si es superior a la población general.

UTILIDAD DE LOS ANA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON AFECTACIÓN SISTÉMICA (I Y II)

Juarez-Dobjanschi C, Ferrandiz Pulido C, Marín Sánchez A, et al.
Piel 2015; 30(3): 169-180

Las enfermedades autoinmunes (EAI) no tienen un biomarcador patognomónico, por lo que para su diagnóstico se requiere reunir una serie de criterios clínicos y de laboratorio, entre los que a me-

nudo se incluye el perfil de ANA (autoanticuerpos). Es imprescindible identificar los síntomas y signos que orienten hacia una EAI. En este contexto, la realización de los estudios inmunoserológicos pertinentes puede ser de gran ayuda para establecer un diagnóstico y pronóstico adecuados. Como resumen es preciso indicar que la técnica de referencia para detectar ANA es la inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2. Un título 1: 160 se considera positivo en adultos y 1:80 en niños. Títulos menores pueden ser relevantes si hay datos clínicos sugestivos de EAI. Los títulos superiores a 1:160 en ausencia de síntomas carecen de valor. Por eso

cuando se solicitan ANA y hay clínica compatible el segundo paso sería solicitar la identificación de los Ac anti-ENA pertinentes según la sospecha clínica y el patrón de la IFI. Se repasan los diferentes autoanticuerpos en todas y cada una de las EAIs más frecuentes que presentan afectación cutánea.

Comentarios

Básicamente este artículo no deja de ser una revisión y actualización en dos entregas de sobre la determinación de ANAs y ENAs en dermatología. En este campo es fundamental el trabajo conjunto de los especialistas clínicos (internistas, reumatólogos, dermatólogos) y de laboratorio, unos proporcionando la

información clínica necesaria para poder interpretar correctamente un resultado positivo de la prueba solicitada, y eventualmente ampliar estudios con serologías complementarias si procede, y otros proporcionando datos acerca de las pruebas utilizadas y el algoritmo seguido durante el estudio serológico. De todas las enfermedades repasadas destacamos los anticuerpos de la ES: anticentrómero, antitopoisomerasa I (Sci-70), anti-TH-To y anti U3RNP (antifibrilarina) y la existencia de múltiples síndromes de solapamiento asociados a autoanticuerpos no específicos. Vital para residentes de primeros años de todas las especialidades implicadas que precisen una actualización.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

VALOR PREDICTIVO DE BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO DE EPI EN LOS PACIENTES CON DM/PM

Chen F, Lu X, Shu X, Peng Q, et al. Intern Med J. 2015 Mar 31. doi: 10.1111/imj.12754. [Epub ahead of print]

Este es un estudio acerca del valor que tienen determinados biomarcadores serológicos en la predicción del desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes con miopatías inflamatorias (dermatomiositis/polimiositis [DM/PM]) realizado en población china.

Los autores comentan que, aunque hay referencias aisladas a dichos marcadores, el suyo es el primer estudio prospectivo realizado sobre el tema en este tipo de pacientes intentando además establecer su valor como elementos de predicción.

La casuística es importante (un centenar de pacientes, 25 con PM y 75 con DM, y 42 controles sanos) para obtener conclusiones válidas. Del grupo PM/DM, 44 no presentaban EPI basalmente y fueron controlados a lo largo de un año. Otros 66 pacientes sí estaban afectados por EPI y fueron tratados y controlados durante 2

meses con glucocorticoides y con diferentes regímenes de inmunosupresión, incluido Glucosidorum Tripterygll Totorum, extracto vegetal utilizado en la medicina tradicional china que, según afirman los autores (chinos ellos) resulta muy efectivo en patología pulmonar intersticial.

Los marcadores que analizaron (niveles en suero) fueron: a) proteínas A y D del surfactante (SP-A y SP-D) b) proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y c) krebs Von den Lungen-6 ("proteína del cáncer de pulmón" [KL-6]). Todos estos marcadores están íntimamente relacionados con la pre-

sencia de inflamación en diferentes procesos caracterizados por afectación pulmonar intersticial.

Todos y cada unos de estos marcadores estuvieron significativamente más elevados a) en pacientes con PM/DM que en individuos sanos; b) en pacientes con EPI que en pacientes sin ella. No hubo diferencias significativas en los niveles de marcadores en pacientes con PM y pacientes con DM.

El aspecto más interesante del trabajo es la correlación entre niveles de biomarcadores y progresión, por una parte, y respuesta al tratamiento por otra.

En los pacientes sin EPI en situación basal, un nivel elevado de KL-6 significó, aisladamente, un valor predictivo para progresión a EPI (70 %) superior al resto. El valor predictivo positivo alcanzó el 100 % combinando SP-A+KL-6, SP-D+KL-6, y SP-A+SP-D+KL-6.

Por otro lado la progresión o la respuesta favorable al tratamiento solo se correlacionó con el incremento y el descenso, respectivamente, de los valores de KL-6 y no con las modificaciones de los otros marcadores.

Comentarios

Se trata de un estudio muy bien planteado. Una casuística amplia para tratarse de unos procesos poco frecuentes. Los criterios diagnósticos, tanto de DM y PM como de EPI, así como los criterios de progresión o regresión de EPI, y los puntos de corte para el diagnóstico de EPI para los marcadores, están cuidadosamente establecidos en el trabajo. El estudio estadístico es muy meticuloso aunque, todo hay que decirlo, el estudio no se realizó a doble ciego en ninguno de sus apartados.

Consideramos que la inclusión de estas determinaciones en la práctica clínica puede contribuir muy positivamente al diagnóstico precoz, el establecimiento de un pronóstico y la monitorización del tratamiento en una grave complicación, como es la EPI, en los pacientes con DM/PM.

¿UNA NUEVA ALTERNATIVA PARA DERMATOMIOSITIS REFRACTARIA?

Hornung T, Janzen V, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2015; 371:2537-8)

Se trata de la comunicación acerca de un único caso. Pero la novedad del enfoque y la interesante polémica que sigue a su publicación nos ha llevado a comentarlo.

El caso comunicado se refiere a un paciente con dermatomiositis (DM) con afectación cutánea extensa y participación muscular grave con mala respuesta a tratamientos habituales (glucocorticoides, gammaglobulina intravenosa, azatioprina y micofenolato de mofetilo). Al año de tratamiento presenta fiebre mantenida y esplenomegalia. Se comprueba mutación JAK2 V617F para Janus Kinasa-2 por lo que es diagnosticado de mielofibrosis (MF) post-policitemia vera.

Comienzan a tratarlo con ruxolitinib (RXT), un inhibidor de JAK2, con lo que el cuadro hematológico se resuelve e, inesperadamente, toda la sintomatología propia de la DM también, hasta el punto de que pueden retirarle el tratamiento con glucocorticoides, micofenolato e inmunoglobulinas.

Los autores hacen un análisis de las funciones inmunomoduladoras de este agente (utilizado ya en artritis reumatoide y alopecia areata) y proponen extender su aplicación a DM y otros procesos autoinmunes. Pero...surge la controversia:

Selva-O'Callaghan et al (*N Engl J Med* 2015; 372:1273-4) opinan que, este caso concreto, es un ejemplo de DM asociada a cáncer y que RXT actuó directamente sobre el cáncer (sólo indirectamente sobre la DM al mejorar aquel) y preguntan si los autores determinaron la presencia de anticuerpos frente a TIF1 γ (previamente conocido como anti-p155), marcador de miositis asociada a cáncer, argumentando que su positividad indicaría una acción

indirecta del fármaco (mejorando el cáncer) y su negatividad una acción directa sobre la DM.

Hornung et al (a continuación y en las mismas páginas), ofrecen una contrarréplica. En primer lugar afirman que no se determinó la presencia de anticuerpos frente a TIF1 γ pero que su asociación con DM paraneoplásica no es absoluta. En segundo lugar comentan que el desarrollo de DM en el curso de MF es extremadamente raro. Por último especulan sobre un efecto inhibitor de RXT sobre citoquinas inflamatorias cutáneas (efecto comprobado en enfermedad injerto-contra-huésped, situación con ciertas similitudes histológicas e inmunológicas con la con la DM).

Comentarios

¿Hornung o Selva? Ambos dan razones de peso a favor de su punto de vista. Cierto que hubiera sido muy importante la determinación de anticuerpos frente a TIF1 γ (Selva), pero también lo es que su poder discriminante no es absoluto (Hornung: apoyándose en el artículo que menciona, de Florentino et al, cuya lectura aconsejamos además de este otro de los mismo autores: Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2954-62).

La asociación de MF y DM es rara (Hornung) pero no inexistente: hay cerca de media docena de casos publicados. Mucho más frecuente es el desarrollo de DM inducida por hidroxiurea en pacientes con MF (pero este no es el caso).

La DM refractaria es una situación desesperante (para el enfermo y para el médico) ¿Será RXT una solución válida? Sería muy importante iniciar un estudio piloto, sin el efecto confundente de una MF asociada, en algunos pacientes con DM refractaria. Doctores Selva y Hornung ¿por qué no lo intentan?

SARCOIDOSIS



Mª Jesús Castillo Palma

Francisco J. García Hernández

Rocío González León

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

CARACTERÍSTICAS DE LA AFECCIÓN OCULAR EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS CONFIRMADA POR BIOPSIA

Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, et al. Br J Ophthalmol. 2015 Apr 2. pii: bjophthalmol-2014-306353. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306353).

Trabajo realizado en Francia en colaboración por dos servicios de Oftalmología y otros dos de Medicina Interna. Estudian, retrospectivamente, un grupo numeroso de pacientes con uveítis y sarcoidosis demostrada histológicamente, a partir del cual valoran las características clínicas de las distintas variantes de la uveítis sarcoidea.

El trabajo enfoca dos aspectos fundamentales. El primero es documentar las diferencias de las manifestaciones oculares de la sarcoidosis dependiendo de etnia, edad y sexo. El segundo es examinar el valor diagnóstico que tiene los parámetros bioquímicos (ECA, lisozima) y radiológicos (radiografía simple, TC) para confirmar el carácter sarcoideo de una afectación ocular presuntamente de esta naturaleza.

Los pacientes estudiados (83) son aquellos en que coexisten uveítis y sarcoidosis documentada mediante biopsia entre todos los pacientes valorados de 2004 a 2014 en los centros citados. Curiosamente, aunque los autores mencionan una frecuencia de uveítis, en sarcoidosis, de un 30 % en Europa y de un 50-93 % en Japón, no aclaran cual es la frecuencia observada por ellos en este estudio.

En primer lugar comunican que las únicas diferencias observadas respecto a edad, etnia y sexo son

una mayor edad de debut de la uveítis (58 vs 41 años; $p=0,001$) y una mayor frecuencia de formas crónicas (78,3% vs 43,8%; $p=0,01$) en caucásicos frente a no caucásicos, y una mayor frecuencia de edema macular en mujeres que en hombres (48,3 % vs 14,3 %; $p=0,01$). Las características de las lesiones oculares no diferían entre pacientes de más y menos de 50 años.

Encuentran niveles elevados de ECA en 61,7 % y de lisozima en 83,9 % de los pacientes, y cambios sugerentes de sarcoidosis en la Rx de tórax o en la TC en 62,8 % y 91,2 % respectivamente. Estudian diferentes combinaciones enzimático-radiológicas y observan que la asociación de cualquiera de las pruebas enzimáticas junto con cualquiera de las pruebas de imagen identificaron al 100 % de los pacientes con uveítis como afectos de sarcoidosis. No obstante, al no contar con un grupo control de pacientes con uveítis no sarcoidea, no pueden establecer con seguridad la importancia de posibles falsos positivos.

Los autores hacen una revisión comparativa con otras series y concluyen que, dada la excepcional capacidad diagnóstica de las combinaciones citadas, en pacientes con uveítis presuntamente sarcoidea, el recurso a procedimientos invasivos debería limitarse a los pacientes con afectación ocular que justificara tratamientos sistémicos.

Comentarios

La uveítis aparece como primer síntoma de la sarcoidosis hasta en un 11,8 % de casos de sarcoidosis, comprobada histológicamente, en algunas series. Este

trabajo, aunque todos los pacientes con uveítis que incluye tiene documentada una sarcoidosis, está enfocado a “diagnosticarlos” retrospectivamente “como si” no se contara con comprobación histológica y es un complemento a otros estudios anteriores enfocados al diagnóstico de la enfermedad de base en pacientes en los que no se puede (por las razones que sean) obtener biopsia (recomendamos consultar los criterios internacionales para el diagnóstico de sarcoidosis ocular, de 2009: doi: 10.1080/09273940902818861) y refuerza el valor de la combinación de pruebas biológicas y de imagen para este fin. No obstante, dichas pruebas tienen un valor predictivo muy inferior en otras series de pacientes, por lo que es necesario contemplar otros métodos alternativos como biopsias dirigidas por PET o mediante punción transbronquial con aguja fina dirigida por ecografía endobronquial para llegar a un diagnóstico certero.

COMPRENDIENDO MÁS LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS

Baloira Villar A, Pousada Fernández G, et al. Arch Bronconeumol 2015; 51:e19–e21)

La hipertensión pulmonar (HP) es una circunstancia asociada con gran frecuencia en el curso de la sarcoidosis. Lo más frecuente es que se relacione directamente con el grado de fibrosis pulmonar; más intensa cuanto más avanzada es esta última. En otras ocasiones se trata de una hipertensión pulmonar pos-

capilar dependiente de afectación miocárdica. Mucho más infrecuente es el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con escasa o nula fibrosis.

Este es un estudio de cuatro pacientes con sarcoidosis e HAP llevado a cabo en colaboración por un equipo que engloba Neumólogos y Genetistas, de Pontevedra, equipo que posee una dilatada experiencia en el campo de la HAP y, muy especialmente, en sus aspectos genéticos.

Incluye un número de pacientes necesariamente reducido pero considerable (si atendemos a la rareza de esta asociación). Todos ellos con sarcoidosis demostrada mediante punción biopsia transbronquial pero con un grado de afectación pulmonar intersticial leve desde el punto de vista funcional. La HAP se demostró mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) y en todos ellos se descartó tromboembolismo

pulmonar y participación poscapilar.

El artículo refiere detalladamente las características clínicas, hemodinámicas, evolutivas y la respuesta al tratamiento.

Por otra parte realiza una revisión minuciosa del estado actual del conocimiento acerca de HAP en pacientes con sarcoidosis. Pero lo más interesante a nuestro juicio, es el estudio genético realizado (en primero llevado a cabo en pacientes con sarcoidosis con HAP) en el que obtuvieron resultados sorprendentes: Un caso presentaba una mutación patogénica en el gen *BMP2* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor 2*): c.1467G>A (p.E489E). Otro tenía una mutación también con potencial patogénico, c.622G>T (p.E208*) en el gen *KCNA5* (*potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5*) uno de los canales del potasio dependientes de voltaje que se ha implicado en la patoge-

nia de la HP. Otro más era portador de otra mutación patogénica en *BMP2*, c.484G>C (p.A162P).

Comentarios

Las alteraciones genéticas mencionadas se asocian con gran frecuencia a HAP familiar (aunque pueden aparecer también, aunque con muy baja frecuencia, en casos de HAP idiopática), sin embargo, estas alteraciones no se asocian significativamente a formas asociadas de HAP. El trabajo de Balloira et al abre un nuevo camino en la investigación sobre patogenia de la HAP en pacientes con sarcoidosis. Tal acúmulo de alteraciones genéticas en un número reducido de pacientes no puede ser casual.

Tan sólo un punto nos resulta un tanto difícil de comprender. La falta de utilización de epoprostenol intravenoso en estos pacientes con respuesta insuficiente a tratamiento oral (subcutáneo en uno de ellos).

SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica Zamora Pasadas

José Antonio Vargas Hitos

Nuria Navarrete Navarrete

José Mario Sabio Sánchez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Sistémicas. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

CARGA DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTES MULTICÉNTRICO POBLACIONAL

E. Bartoloni, C. Baldini, G. Schillaci, et al. J Intern Med. 2015. doi: 10.1111/joim.

En este estudio se muestran los resultados de un estudio de cohortes multicéntrico sobre la carga cardiovascular de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), basándose en una población de 1343 pacientes que se compararon con un grupo control de 4774 personas sanas. Los fac-

tores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tradicionales juegan un importante papel en la inducción y progresión de la aterosclerosis (AT) y son considerados importantes predictores de eventos cardiovasculares en la población general. Sin embargo, esta relación en los pacientes con SSp aún no está

lo suficientemente clara, pues parecen que podrían contribuir otros factores. Los autores plantean que del mismo modo que en la artritis reumatoide (AR) o en el lupus eritematoso sistémico (LES) han sido reconocidos otros factores tales como la alteración de la función del sistema inmune y factores inflamatorios en la progresión a la AT, también podría ocurrir algo similar en el SSp. Su objetivo fue estudiar la posible asociación entre los eventos CV y los FRCV con las características clínicas y serológicas de la enfermedad.

Recogieron datos clínicos, marcadores de laboratorio y tratamiento de los pacientes. Los FRCV que se recogieron fueron el tabaquismo, la hipertensión (HTA), la dislipemia, la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, y evaluaron la prevalencia de eventos CV, definidos como infarto de miocardio (IAM), eventos cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca (IC). La xeroftalmía fue la manifestación clínica más frecuente seguida de la xerostomía. La afectación articular fue la manifestación extraglandular más frecuente. Las principales características inmunológicas fueron ANAs y anticuerpos (Ac) Anti-Ro positivos. La mayoría de pacientes habían sido tratados o recibían tratamiento sólo con corticoides o hidroxycloquinina y solo el 18% recibieron inmunosupresores. La HTA fue el FRCV más frecuente, seguido de la hipercolesterolemia. Los eventos cerebrovasculares fueron la manifestación más común, seguidos de la IC, la angina y el IAM. La edad elevada al diagnóstico y una duración prolongada de la enfermedad se asociaron a un riesgo más elevado de eventos CV. Los pacientes que desarrollaron al menos un evento CV tuvieron una alta frecuencia de afectación visceral, fundamentalmente pulmonar y fueron tratados con más frecuencia con corticoides. La afectación del SNC y el uso de corticoides e inmunosupresores se identificaron como predictores de eventos CV.

Comentarios

En este estudio se muestran hallazgos que sugieren que tanto la enfermedad por sí misma como características relacionadas con la misma pueden representar un riesgo en el desarrollo de ECV en pacientes con SSp. Sin embargo, aún se requieren más estudios de cohortes longitudinales con periodos de seguimiento prolongados y tamaño muestral adecuado para esclarecer todos los factores que podrían estar implicados. Este artículo sigue la línea de investigación en la que se demuestra que no solo los FRCV tradicionales influyen en la aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes, sino que hay otros FRCV relacionados con las propias enfermedades en sí, que juegan un papel importante en el desarrollo de AT precoz y aparición de eventos CV.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN: DESCRIPCIÓN DE 7 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, et al. *Autoimmun Rev.* 2015. pii: S1568-9972(15)00091-9. doi: 10.1016/j.autorev.2015.04.009.

En este artículo los autores (Grupo de Estudio Francés de Vasculitis) se proponen describir la presentación clínica, el manejo y el pronóstico de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) primario y vasculitis asociada a ANCA (VAA). Para ello los autores llevaron a cabo tanto una búsqueda retrospectiva de su base de datos (identificando 7 nuevos casos), como una revisión sistemática de la literatura (15 casos), analizando los 22 casos en su conjunto. El 86,4 % de los pacientes eran mujeres, la edad media al diagnóstico de la VAA fue de 63,9 +/- 9,8 y la duración media del SS de 73,54 meses. En todos los

casos el diagnóstico de VAA fue concomitante o posterior al de SS. Además, todos los pacientes de los que se disponía de acceso completo a su historial médico (13/22) presentaron al menos una manifestación extraglandular, siendo las más frecuentes la pulmonar (7/13), la articular (6/13) y el fenómeno de Raynaud (6/13). Por otra parte, las VAA más comúnmente diagnosticadas fueron la poliangeítis microscópica (7/22), la granulomatosis con poliangeítis (6/22) y la vasculitis limitada a riñón asociada a MPO-ANCA (6/22), con un tiempo de seguimiento medio de 20,7 +/- 29,5 meses y siendo los riñones (13/22), pulmones (8/22), piel (6/22) y sistema nervioso periférico (5/22), los órganos más frecuentemente afectados. En cuanto a las alteraciones de laboratorio, destacó la presencia de anemia (9,3 +/- 1,8), elevación de las cifras medias de PCR (84,6 +/- 70,3 mg/L) y positividad de los ANA (94,7 %) y de los p-ANCA con especificidad MPO (76 %). Por último, se alcanzó remisión completa en un 77,3 % de los casos, no precisándose en ningún caso de diálisis y ocurriendo tan sólo un fallecimiento (tres meses después del diagnóstico de VAA, consecuencia de un embolismo pulmonar masivo).

Comentarios

Aunque la positividad a ANCA en los pacientes con SS primario es infrecuente (1,5 %-9 %) y habitualmente no implica la existencia de VAA, esta revisión pone de manifiesto que SS y VAA pueden coexistir. Según esta revisión, dicho síndrome de solapamiento parece tener lugar predominantemente en mujeres diagnosticadas de SS primario con afectación articular y/o pulmonar que en su evolución desarrollan un cuadro clínico de afectación renal, anemia, elevación de reactantes de fase aguda y positividad p-ANCA con especificidad MPO. Si bien estas VAA asociadas a SS parecen tener una respuesta al tratamiento más favorable que las

de presentación aislada, el corto tiempo de seguimiento no permite extraer conclusiones definitivas. En

cualquier caso, pese a su rareza, dadas las implicaciones terapéuticas y pronósticas, los autores reco-

miendan considerar y despistar la aparición de VAA en pacientes con SS primario.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

LA EFICACIA DE LA HIDROXICLOROQUINA EN EL PRONÓSTICO OBSTÉTRICO DEL SAF: DATOS DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO EUROPEO

Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A et al. *Autoimmun Rev* 2015;14:498-502.

Estudio europeo dirigido a estudiar el uso de hidroxicloroquina (HCQ) en el embarazo en pacientes con SAF y determinar su beneficio en SAF obstétricos refractarios.

Analizan la evolución de los embarazos tratados con HCQ en pacientes con SAF (77 %) o en portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípido (aPL) (20 %). Se comparan las evoluciones del embarazo con los resultados de embarazos anteriores y también con un grupo control formado por pacientes con SAF tratadas con tratamiento convencional (AAS+HBPM), sin HCQ.

Se analizaron 35 embarazos de 30 pacientes con SAF tratados con HCQ. El 77 % de las pacientes tenían un SAF primario y el 23 % un SAF asociado a enfermedad autoinmune (ninguna tenía Lupus).

Los embarazos tratados con HCQ produjeron nacimientos de recién

nacidos vivos en el 83 %, un caso de CIR, 4 casos de prematuridad severa (11 %) y 2 neonatos con complicaciones (6 %).

Cuando comparan estos embarazos con las gestaciones anteriores bajo tratamiento convencional, las pérdidas del embarazo disminuyeron desde el 81 % al 19 % ($p < 0.05$), sin diferencias entre los tratamientos concomitantes.

El análisis multivariante demostró que las muertes intrauterinas previas y una alta dosis de HCQ (400 mg/día) fueron los factores asociados a la evolución del embarazo. Considerando 14 pacientes con un SAF obstétrico previo refractario (5 pacientes con SAF obstétrico y trombosis y 9 con SAF obstétrico, todas con pérdidas de embarazo bajo tratamiento (AAS + HBPM en 11 casos y HBPM en 3 casos), la adición de HCQ dio lugar a nacimientos en 11/14 (78 %) de los casos ($p < 0.05$).

El estudio muestra el beneficio de la adición de HCQ en pacientes con SAF Obstétrico aunque serán necesarios estudios prospectivos para confirmar este estudio.

Comentarios

El estudio tiene limitaciones (dise-

ño retrospectivo, número limitado de pacientes), sin embargo podría ser una alternativa terapéutica en pacientes con SAF obstétrico refractarios al tratamiento convencional que son el 10-15 % de los casos.

PROFILAXIS PRIMARIA PARA LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN MUJERES ASINTOMÁTICAS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Amengual O, Fujita D, Ota E et al. *Lupus*. 2015 Mar 25. pii: 0961203315578765. [Epub ahead of print]

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar si la profilaxis primaria es útil para prevenir complicaciones obstétricas en el embarazo en mujeres asintomáticas con anticuerpos antifosfolípidos (aPL).

Revisan 5 estudios con un total de 154 embarazos y 3 estudios fueron incluidos en el metaanálisis (132 embarazos). En el 98% de los casos la profilaxis fue con aspirina. El riesgo relativo y el intervalo

de confianza (CI) de nacimientos vivos, prematuros, bajo peso al nacimiento y complicaciones en general en los embarazos tratados versus los no tratados fue del 1.14 (0.18-7.31); 1.71 (0.32-8.98); 0.98 (0.07-13.54) and 2.15 (0.63-7.33), respectivamente. Los resultados del metaanálisis revelaron que el tratamiento profiláctico con aspirina no era superior a placebo para prevenir las complicaciones del embarazo en portadoras asintomáticas de aPL.

Los autores concluyen que debe informarse a las mujeres portado-

ras de aPL del riesgo potencial que corren durante el embarazo así como de los distintos tratamientos disponibles y que al final, la decisión de tratamiento o no debería tomarse conjuntamente por la paciente y el médico.

Comentarios

Los autores querían revisar la evidencia existente sobre el valor de la profilaxis primaria con AAS en mujeres con aPL asintomáticas en su primer embarazo, sin embargo, 2 de los 5 estudios que al final revisan incluyen pacientes con Lupus, lo que

podría aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas. El resto de los estudios incluyen mujeres, algunas de ellas con enfermedad autoinmune no clasificada y que no cumplían criterios de SAF, lo que no quiere decir que no hubieran tenido algún aborto anterior.

Sería, por tanto, necesario, realizar estudios de profilaxis primaria en pacientes con aPL asintomáticas, primíparas y sin patología autoinmune y otros en pacientes con Lupus y aPL positivos, para evaluar claramente el papel de la profilaxis con AAS en cada grupo de pacientes.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez ¹
Paloma Rivera de Zea ¹
Miguel Cordero Coma ²

¹ Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

² Hospital Universitario de León.

²MUTACIONES DE MYD88 EN EL LINFOMA VITREORRETINIANO: UNA AYUDA PARA MEJORAR EL VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS ASPIRADOS VÍTREOS

Bonzheim I, Giese S, Deuter C, et al. Blood. 2015 Apr 21.

El linfoma vitreoretiniano (conocido previamente como linfoma intraocular primario), habitualmente difuso, no Hodgkin de linfocitos B, es un cuadro relativamente raro y de mal pronóstico que normalmente se presenta como uveítis que afectan a retina y vítreo. Estos tumores pueden afectar al ojo primariamente o extenderse a esa localización desde su afectación primaria al sistema nervioso central. El diagnóstico de esta

entidad se fundamenta (tras una sospecha clínica orientadora) en el examen citológico, inmunocitoquímico y molecular de las muestras intraoculares. Sin embargo, este diagnóstico es habitualmente complicado. Así la detección de cifras anormalmente elevadas al analizar el cociente IL10/IL6 (habitualmente bajo en cuadros inmunomediados) en las muestras obtenidas puede orientar el diagnóstico, pero habitualmente está influido por el escaso volumen de las muestras obtenidas. Por otro lado el examen citológico es difícil debido al escaso número de células neoplásicas y la frecuente mezcla con gran cantidad de linfocitos no neoplásicos. La detección de los reordenamientos moleculares de los genes de las cadenas pesadas de las inmuno-

globulinas (“IgH rearrangement”) se utiliza también en casos dudosos, pero el análisis de la clonalidad puede ser erróneo por los patrones pseudo-/oligoclonales resultantes de la baja celularidad de las muestras analizadas y/o de los clones benignos de linfocitos B presentes en algunas enfermedades inmunológicas. En este trabajo, los autores incorporan una nueva herramienta diagnóstica en estos casos tan complicados de identificar, como es la detección de mutaciones (sobre todo la L265P, más raramente en codón 103 y 143) en MYD88. Esta mutación se da en los linfomas difusos de linfocitos B que surgen en órganos inmunoprivilegiados (como el SNC) y que se han reportado en hasta el 75 % de los linfomas primarios del SNC.

Comentarios

El análisis de la citada mutación elevó la sensibilidad de detección de linfoma en la muestra estudiada de un 62 % (sólo con las pruebas convencionales) a un 90,5 %, y el valor predictivo negativo de un 85,5 % a un 96 %. La incorporación de esta técnica supuso pues una clara ventaja en la aproximación diagnóstica del linfoma vitreoretiniano y apoyó aún más la teoría de que esa entidad es la misma que el linfoma primario del SNC. Además esta técnica podría ser de ayuda en la monitorización de estos pacientes (control de respuesta a tratamiento) dado que el volumen de muestra necesario es muy pequeño y bastaría con la cantidad obtenible por paracentesis de cámara anterior para realizarlo.

y que no hay suficiente evidencia para establecer la terapia óptima en el tratamiento del pénfigo vulgar. Debido a la gran heterogeneidad de los resultados no se pudo realizar un meta-análisis, pero sí se obtuvo información valiosa que podría influenciar las decisiones clínicas. El 96,8% de los estudios describen el uso de corticosteroides orales, y aunque no se observó un consenso en cuanto a dosis, esto sugiere que la eficacia de estos fármacos está bien establecida en el tratamiento del pénfigo vulgar. La azatioprina y el micofenolato de mofetilo son los tratamientos citados con mayor frecuencia. Aunque la azatioprina fue el fármaco más empleado, muy rara vez fue el primer tratamiento utilizado, y casi siempre era empleada como tratamiento adyuvante a otro fármaco. El nú-

mero de estudios que emplean terapias biológicas (en especial rituximab e inmunoglobulinas intravenosas) es cada vez mayor. Además, los autores observan que las variaciones en la práctica difieren en las distintas regiones, como por ejemplo la ciclofosfamida, que se emplea con escasa frecuencia en algunos centros, mientras que es muy utilizada en otros.

En general, los datos que refleja esta revisión sistemática, combinados con la guía de diagnóstico y tratamiento publicada por la "European Dermatology Forum" en cooperación con la "European Academy of Dermatology and Venereology", son los más actuales en cuanto a seguridad y eficacia de los tratamientos en el pénfigo vulgar. Esta información facilitará la toma de decisiones clínicas en cada caso particular.

1 REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO VULGAR MUCOCUTÁNEO

"World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris"

McMillan R, Taylor J, Shephard M, et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Mar 9. pii: S2212-4403(15)00567-2. doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.022. [Epub ahead of print]

Se trata de una revisión sistemática de las publicaciones en inglés realizadas entre 2003 y 2013, según la "Cochrane Collaboration methodology". Se incluyeron 14 ensayos controlados aleatorizados y ensayos clínicos controlados, además de 110 estudios observacionales, que estudiaran remisión y mortalidad. También se incluyeron otros resultados relevantes. Se excluyeron los estudios referidos a la afectación dermatológica exclusiva.

La declaración de consenso del pénfigo y el penfigoide sugiere la necesidad de intentar alcanzar un algoritmo internacional de tratamiento. Esta revisión sistemática pone de manifiesto que persisten amplias variaciones en la práctica,

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

RENDIMIENTO DE LAS GUÍAS ACTUALES DE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE INICIO SISTÉMICO

Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consonaro A, Rosina S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society Arthritis Rheumatol. 2014 Oct;66(10):2871-80

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación potencialmente fatal de la Artritis idiopática Juvenil de inicio sistémico (JIAS). La prevalencia se estima en torno al 10%. Actualmente se clasifica como una forma secundaria de Linfocitosis Hemo-fagocítica (HLH). El diagnóstico precoz de SAM es imprescindible para iniciar un tratamiento antes de que el daño sea irreversible. El objetivo de este estudio es comparar la capacidad de la guía de

diagnóstico HLH-2004 con la capacidad de los criterios preliminares de SAM asociado a AIJS, para diferenciar el SAM asociado a AIJS de una AIJS activa sin SAM y de una infección sistémica.

Para ello se hizo una recogida retrospectiva de pacientes diagnosticados de AIJS según criterios ILAR, diagnosticados y tratados de SAM por el clínico que lo atendió y pacientes con infección febril que requirió ingreso. Participaron pediatras reumatólogos de PRINTO y de CARRA y pediatras hemato-oncólogos pertenecientes a la sociedad del Histiocito. Se recogieron pacientes vistos después del año 2002 y los datos clínicos y de laboratorio al comienzo del cuadro. Se modificaron los criterios HLH 2004 eliminando los Natural Killer (NK), niveles de CD 25 soluble y la presencia de hemofagocitosis, dando como posible diagnóstico cuando el paciente cumplía 3/5 o 4/5 de los criterios restantes (fiebre, esplenomegalia, citopenias periféricas en al menos 2 de las 3 series, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia y ferritina elevada). En los criterios preliminares de SAM se requiere ≥ 2 criterios de laboratorio (trombopenia, leucopenia, aumento de GPT, hipofibrinogenemia) o ≥ 2 criterios clínicos y/o de laboratorio (criterios clínicos: hepatomegalia, manifestaciones hemorrágicas y disfunción del sistema nervioso central)

Se calculó la sensibilidad y especificidad de cada guía y el estadístico kappa de concordancia con el diagnóstico clínico

Se incluyeron 362 pacientes con AIJS y SAM, 404 con AIJS activa sin SAM y 345 con infección sistémica. La mejor capacidad para distinguir SAM de AIJS sin SAM se encontró cuando se aplicaron los criterios preliminares de SAM. Las guías HLH-2004 adaptadas 3/5 tuvieron mejor rendimiento que las 4/5 (más específicas pero menos sensibles) para distinguir SAM de AIJS sin SAM. La guía 3/5 HLH-2004 y los criterios preliminares de SAM con la adición de niveles de ferritina ≥ 500 ng/ml

discriminaron mejor entre SAM e infección sistémica

Comentarios

El SAM, aunque poco frecuente, es una complicación muy grave de la AIJS. Precisa ser reconocida precozmente, constituyendo un reto diagnóstico en muchas ocasiones, debido a que los síntomas, como la fiebre, son comunes a un SAM, un brote de AIJS y una infección. También se solapan con frecuencia los datos de laboratorio.

Los criterios preliminares del SAM se elaboraron porque los criterios HLH-2004 plantean varios problemas: no siempre se detecta linfohistiocitosis al inicio, los NK y niveles de CD25 soluble no se determinan en todos los hospitales y las citopenias e hipofibrinogenemia a veces son relativas, ya que estos parámetros se encuentran elevados en la mayoría de AIJS activas.

Por otro lado, la ferritina se encuentra elevada en AIJS activa y SAM, por lo que puede ser de utilidad para distinguirlo de infecciones sistémicas.

Aunque es un estudio retrospectivo, aporta información muy útil a la hora de poder distinguir un SAM de un brote de AIJS y de una infección sistémica ya que la clínica al inicio puede ser muy parecida y los tratamientos muy diferentes

RESULTADOS DEL REGISTRO INTERNACIONAL EUROFEVER/EURTRAPS DE PACIENTES CON SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO ASOCIADO A RECEPTOR DE TNF (TRAPS)

H J Lachmann, R Papa, K Gerhold, et al. Ann RheumDis 2014;73:2160-2167.

TRAPS es un síndrome hereditario de fiebre recurrente asociado a una mutación en el gen TNFRSF1A que codifica al receptor 1 del TNF y que se encuentra en el cromosoma 12. Es una enfermedad rara con una prevalencia en torno a 1

por millón. Los brotes pueden durar varias semanas y la fiebre se puede acompañar de exantema, manifestaciones oculares, dolor abdominal, cefalea, dolor pleurítico y linfadenopatías. Para su diagnóstico se necesita clínica compatible y un test genético positivo

Se conoce muy poco sobre sus características clínicas reales. El objetivo de este registro ha sido conocerlos hallazgos genéticos, las características demográficas y la forma clínica de presentación. Para ello se han analizado los datos de los pacientes incluidos en el registro hasta Noviembre de 2009 con enfermedad inflamatoria sintomática asociada a variantes en el TNFRSF1A. Todos los casos fueron validados por al menos un experto independiente para confirmar el diagnóstico.

Se analizaron datos de 158 pacientes de 18 centros de 11 países, la mayoría de centros Europeos. La variante genética más frecuente fue la R92Q (34% de casos). Había historia familiar en el 19% de pacientes con la variante R92Q y en el 64% de las otras variantes.

El 66% de los pacientes registrados eran adultos. La edad media de inicio de los síntomas fue 4.3 años, pero 9.1% de pacientes iniciaron los síntomas después de los 30 años de edad. La media de retraso diagnóstico fue 10.3 años (2.7 en niños vs 22.4 en adultos) Los brotes fueron recurrentes en el 88% de los pacientes y las características clínicas más frecuentes fueron fiebre (85%), cojera (85%) dolor abdominal (74%), rash (63%) y manifestaciones oculares (45%). El tiempo medio de duración de los brotes fue 10.8 años. El desencadenante más frecuentemente encontrado fue el estrés. La enfermedad asociada a R92Q se relacionó con una edad media de presentación ligeramente más elevada (5.7 años). En los niños fue más frecuente que en los adultos las linfadenopatías, el edema periorbitario y el dolor abdominal. Se desarrolló amiloidosis en el 10% de los pacientes a una edad media

de 43 años. Los autores concluyen que la heterogeneidad genética se acompaña de un fenotipo, a la presentación, muy variable. Existe poca evidencia del significado de la edad y el genotipo en las características clínicas de presentación.

El papel de la variante de baja penetrancia R92Q en la etiología de TRAPS está muy en discusión. Ningún paciente con esta variante incluido en el estudio desarrolló amiloidosis. Se postula que esta variante podría solo modular la forma de presentación en pacientes con otras causas no identificadas de inflamación.

Comentarios

En las enfermedades raras y heterogéneas como el TRAPS los registros internacionales son la mejor forma de poder empezar a conocer y entender la enfermedad. Este estudio recoge pacientes de centros tanto pediátricos como de adultos de diversas especialidades. Intenta analizar las características de aquellos pacientes que iniciaron la enfermedad en la infancia y aquellos que la iniciaron en la edad adulta.

Nos descubre que aunque clásicamente esta es una enfermedad autosómica dominante, en muy

pocos casos se registra una historia familiar y, que aunque característicamente los ataques duran más de 10 días, hasta en el 30% de los pacientes reales el brote duró menos de una semana.

Este tipo de enfermedades necesitan un alto índice de sospecha para diagnosticarse y aunque no se ajusten a las características típicas, no podemos descartarlas. Los estudios genéticos son imprescindibles, no solo para confirmar el diagnóstico, sino también para ir conociendo la relación genotipo-fenotipo aun de difícil interpretación

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román
María Jesús Castillo Palma
Rocío González León
Francisco J. García Hernández

Medicina Interna.Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

GENETICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (¿SÓLO ES IMPORTANTE EN LAS FORMAS FAMILIARES?)

Pousada G, Balóira A, Valverde V. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jan 21;10(1):1. doi: 10.1186/s13023-014-0216-3.

En la sección de Sarcoidosis incluimos otro trabajo de este tándem clínico-genetista gallego, caracterizado por su producción extensa y de altísima calidad en el terreno de la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar HAP.

En este trabajo (abordable en texto completo en la red) investi-

gan la importancia de polimorfismos en los genes que codifican para las regiones 5'UTR del gen del receptor de potencial transitorio catiónico 6 (TRPC6), y 3'UTR del gen del receptor tipo I de angiotensina II (AGTR1) en 55 pacientes con HAP (y 52 controles): 28 con HAP idiopática (HAPI) y 27 con HAP asociada (HAPA), la mayoría de estos últimos con enfermedad del tejido conectivo (ETC). Establecen unas interesantísimas correlaciones entre dichas mutaciones y las características clínicas y funcionales de los pacientes.

Detectan, en primer lugar, diferencias altamente significativas

para los polimorfismos c.1-361A > T; c.1-254C > G; y c.1-218C > T en el genTRPC6, y c.1166A > C en el gen AGTR1 entre pacientes y controles. Los pacientes con HAPI presentaban también diferencias significativas en la distribución de estos mismos polimorfismos.

Es muy interesante el hecho de que en pacientes con HAPA se encontraron también diferencias significativas, respecto a controles, en dos de los polimorfismos de TRPC6 (c.1-254C > G y c.1-218C > T) y en c.1166A > C, de AGTR1.

Comprueban que varios parámetros clínicos y hemodinámicos están íntimamente ligados al hecho

de ser portador de estos polimorfismos, en forma aislada.

En 19 pacientes coincidían los tres polimorfismos de TRPC6; se caracterizaron por una mayor presión arterial pulmonar (media y sistólica), un menor índice cardíaco y una menor distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos.

Dieciseis pacientes con polimorfismo del gen AGTR1 diferían en edad al diagnóstico, así como en el resto de los parámetros anteriormente citados, respecto a los controles.

Comentarios

Los autores hacen un interesante análisis de las funciones de dichos genes y de los antecedentes existentes en su línea de investigación y analizan con más detalle del que podemos emplear aquí las diferencias cuantitativas y cualitativas de los distintos polimorfismos. Tanto los pacientes como los controles estudiados en esta serie carecían de antecedentes familiares de HAP. Determinados polimorfismos (especialmente de BMPRII) se asocian con frecuen-

cia muy elevada (80%) a la HAP familiar y en mucha menor cuantía a la HAPI, pero no a HAPA. Este trabajo apunta a una importancia mucho mayor de la esperada de los condicionantes genéticos, resaltando la importancia de los polimorfismos en nuevos genes, en todas las variantes de HAP. Por otra parte, la posibilidad de bloqueo farmacológico, como muy bien apuntan los autores, de los distintos productos de estos genes, abre nuevas esperanzas de tratamiento

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹

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

Adelina García Robles²

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

EL TRATAMIENTO PRECOZ CON AZATIOPRINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE ENFERMEDAD DE CROHN NO ES MÁS EFICAZ QUE EL TRATAMIENTO CON PLACEBO. ESTUDIO AZTEC

Panés, J, López-Sanromán A, Bermejo F. et al. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-774

La eficacia de las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) en la enfermedad de Crohn (EC) corticodependiente, en la enfermedad perianal o en la prevención de la recurrencia posquirúrgica está ampliamente avalada por la evidencia científica. Sin embargo, en el resto de escenarios clínicos, se plantea que retrasar el tratamiento con tiopurinas no aportaría beneficios sobre el curso evolutivo de la enfermedad ni evitaría el desarrollo de fenotipos más incapacitantes.

En el año 2000, Markowitz, publica un estudio controlado con placebo, en población pediátrica con EC de diagnóstico reciente, en el que demuestra que el tratamiento con mercaptopurina dentro de las 8 semanas del diagnóstico, reduce el número de recaídas y los requerimientos de esteroides durante los 18 meses de seguimiento.

Con un planteamiento similar se ha llevado a cabo el estudio español AZTEC, en población adulta, con el fin de evaluar la eficacia de la introducción precoz de la azatioprina en una población no seleccionada de pacientes adultos con diagnóstico reciente de EC.

Los autores diseñan un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, controlado por placebo, con un seguimiento de 18 meses. Se incluye a pacientes, entre 18-70 años, diagnosticados de EC en las ocho semanas previas a la inclusión en el estudio, independiente-

mente de la actividad de la enfermedad, la localización y de la toma de corticoides. Los participantes son randomizados a recibir placebo o azatioprina 2,5mg/kg/ día

Se excluyen a aquellos sujetos con fenotipos; fistulizante, estenosante sintomático, enfermedad perianal, y los que estuvieran siendo tratados, por otros motivos, con inmunomoduladores y anti-TNF.

Al final del estudio, el 44,1% de pacientes asignados al tratamiento con azatioprina y el 36,5% de los que recibieron placebo se encontraban en remisión libre de esteroides ($p=0,48$).

Las tasas de recaída y requerimientos de esteroides, aunque fueron menores en el grupo de azatioprina (50% vs 63,5%) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los resultados del subanálisis realizado a la población en tratamiento con esteroides al inicio del

estudio no demostraron la eficacia de la azatioprina en este subgrupo.

La tasa de efectos adversos fue mayor en el grupo de la tiopurina (20.6% vs 11,1%), siete pacientes precisaron ingreso hospitalario por pancreatitis aguda secundaria a la misma.

Los autores concluyen que el tratamiento precoz con azatioprina no es superior al placebo en pacientes adultos con EC de reciente diagnóstico, no complicada. No obstante, en los análisis post hoc se observó un porcentaje de recaídas (CDAI \geq

220) significativamente menor con azatioprina que con placebo, como único dato a favor del uso precoz de tiopurinas.

Comentarios

Tras la publicación del estudio de Markowitz y los datos de los últimos metanálisis que ponen en entredicho la utilidad de la mesalazina en la EC, las tiopurinas se han utilizado como tratamiento de elección en el mantenimiento de la EC, introduciéndose en el momento del diagnóstico.

A raíz de los resultados del estudio AZTEC y del estudio GETAID, llevado cabo en Francia con el mismo diseño, debemos plantearnos si hay un subgrupo de pacientes con diagnóstico reciente de EC, sin factores de mal pronóstico, en los que puede no ser necesario el tratamiento de mantenimiento, ya que en estos casos la eficacia de la azatioprina es controvertida y no está exenta de efectos secundarios, alguno de ellos potencialmente graves, como la pancreatitis y la aplasia medular.

GENÉTICA



Javier Martín Ibáñez

Daniel A. León Rodríguez

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

ASOCIACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE INTERFERÓN ALFA POR CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMACITOIDES CON POLIMORFISMOS EN LOCI DE GENES RELACIONADOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS

Olof Berggren et al., Hum Mol Genet. 2015 Mar 16. pii: ddv095. [Epub ahead of print]

En este trabajo los autores desarrollaron una metodología que evaluó como las variantes de genes asociados a enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico afectan la producción de interferón alfa (IFN- α) por células dendríticas plasmacitoides.

Para este estudio se usaron muestras de 130 mujeres y 38 hombres sanos. De ellos, se tomaron células de sangre periférica y se aislaron células dendríticas

plasmacitoides, linfocitos B y células NK. De cada donante también se extrajo ADN, el cual fue genotipado utilizando Illumina 200K ImmunoChip™, a excepción de la mutación inserción/delección CGGG de IRF5 que fue analizada con PCR convencional, la cual previamente se había observado asociada a Lupus. Las células plasmacitoides fueron cultivadas y sometidas a estimulación con complejos inmunes de ARN-proteína (CI-ARN), virus de herpes inactivado por UV (HSV) u oligo ODN2216. A las 20 horas se midió los niveles de IFN- α de los sobrenadantes. Para evaluar cómo afecta la interacción de otras células inmunes, este experimento se repitió cultivando células dendríticas plasmacitoides junto con linfocitos B o células NK. En este experimento se determinó que la mayor producción de IFN- α se observó en el cultivo de células plasmacitoides co-cultivadas con células NK y estimuladas con CI-ARN.

Realizando una búsqueda de variantes genéticas que se sospecha que podían estar involucradas en las distintas vías de producción de IFN- α , los autores hallaron que dos variantes estaban asociadas a producción de IFN- α en todos los tipos celulares utilizados en el experimento (rs9607418 y rs1035382) y que solo una variante (rs735237) estaba asociada a la producción de IFN- α con los diferentes estimulantes del estudio. Cuando se analizaron los genotipos de los donantes, se observó que para los individuos homocigotos de los alelos minoritarios de rs735237 y rs9607418 se presentaba una menor producción de IFN- α . Por otro lado, para rs1035382, la presencia del alelo minoritario estuvo relacionada con una mayor producción de IFN- α . Adicionalmente, otras variantes genéticas previamente asociadas a lupus y que estaban involucradas en vías de IFN- α en células plasmacitoides fueron analizadas. Los autores ob-

servaron que en plasmacitoides estimulados con CI-ARN mostraron diferentes niveles de expresión de IFN- α en los distintos genotipos de los polimorfismos rs1800890, rs9679399 y rs7928166, mientras que en plasmacitoides estimulados con oligo hubo diferentes niveles de expresión de IFN- α en los distintos genotipos de rs74477836, rs1883136 y rs12205868. Finalmente, cuando los autores analizaron la mutación inserción/delección CGGGG de IRF5 junto con haplotipos de riesgo previamente identificados, hallaron de manera similar que para los distintos genotipos y haplotipos había diferencias en los niveles séricos de IFN- α , siendo mayor en los haplotipos de riesgo de IRF5. Sin embargo de manera particular, la delección CGGGG se vio asociada a menor producción de IFN- α , lo que posiblemente indica que otros polimorfismos, cambios epigenéticos o el microambiente celular de los pacientes con lupus, pueden interactuar de manera diferente en la expresión de IRF5, lo cual afecta su función en la respuesta a IFN- α .

Estos hallazgos muestran que efectivamente, las variantes genéticas asociadas a lupus eritematoso sistémico pueden afectar la producción de IFN- α , por parte de las células dendríticas plasmacitoides en individuos sanos, pero que la concentración final del interferón depende de varios factores combinados en cada individuo. Los autores concluyen que esta metodología, en la que se usan células específicas y relevantes de individuos sanos genotipados, puede ayudar a entender los mecanismos involucrados en la vía de respuesta inmune relacionada con la presentación del lupus y otras enfermedades autoinmunes.

Comentarios

Durante los últimos años, estudios de asociación genética en distintas enfermedades autoinmunes han encontrado un gran número de variantes genéticas que están fuertemente asociadas con las enfermedades o con sus subfenotipos. En muchos casos, de las variantes halladas se desconoce su posible

efecto sobre la expresión de proteínas. Debido a esto, en distintos escenarios se ha discutido la utilidad de dichos estudios y sus posibles aplicaciones en la medicina. En el estudio presentado anteriormente, se muestra como una metodología puede explicar el efecto de distintas variantes genéticas sobre la producción de una determinada proteína involucrada en una vía de la respuesta inmune en un individuo. Dado que las células utilizadas provienen de individuos sanos, este estudio puede ser replicado en distintos escenarios y puede ayudar a entender la funcionalidad de distintas variables genéticas halladas en estudios de asociación y de las cuales no se tiene conocimiento sobre cómo pueden afectar la expresión de genes. A partir de esto, se puede estudiar con mayor profundidad, los mecanismos genéticos en distintas enfermedades autoinmunes, lo cual permitiría hacer una conexión entre los hallazgos de los estudios de asociación y su aplicabilidad en el campo médico.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico¹
Francisca González Escribano²
Marco Antonio Montes Cano²

¹Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

²Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

¹ REDUCCIÓN DE NIVELES DE AUTOANTICUERPOS CONTRA APOLIPOPROTEÍNA B-100 ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN SLE

Svenugnsson E et al. Clin Exp Immunol. Accepted article, doi: 10.1111/cei.12651

El lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia a un riesgo 3-10 veces mayor de infarto de miocar-

dio que en controles emparejados por sexo y edad. El LES se caracteriza por un desarrollo más agresivo de arteriosclerosis, que probablemente se deba a una activación inmune y a una pérdida de tolerancia hacia ciertos autoantígenos como la LDL oxidada (oxLDL) secundaria a una reducción en la capacidad de eliminar células apoptóticas y restos necróticos. oxLDL es citotóxica para las células vasculares y

promueve inflamación que conduce al desarrollo de placas, ya que compite con células apoptóticas proinflamatorias por la unión a receptores fagocíticos. La apolipoproteína B (apoB) es reconocida por el sistema inmune cuando LDL se oxida, ya que se degrada y sufre modificaciones aldehídicas produciéndose anticuerpos (anti-p45 y p210 IgG) que facilitan la captación de oxLDL por los macrófagos,

ayudando a limitar la inflamación y jugando por tanto un papel atero-protectorio.

Este estudio tiene como objetivo investigar cómo el LES afecta a la producción de estos anticuerpos protectores, bajo la hipótesis de que una reducción en la eliminación de oxLDL mediada por autoanticuerpos puede contribuir a pérdida de tolerancia y aumento de inflamación. Se seleccionaron 434 pacientes con SLE y 322 controles poblacionales emparejados por sexo y edad. Además de datos clínicos, se registró la historia de eventos cardiovasculares (CVD), y en los enfermos con SLE se determinó también la presencia de daño orgánico utilizando el índice SDI. En una proporción de enfermos se midió ecográficamente el grosor de la pared intimomedial de la carótida (IMT). Se realizaron determinaciones de anticuerpos IgG e IgM frente a péptidos p45 y p210 de apoB-100, nativos y modificados con malonildialdehído (MDA), así como anticuerpos frente a $\beta 2$ glicoproteína I ($\beta 2$ gpl) mediante la técnica de ELISA.

La prevalencia de CVD fue 13 veces superior en el grupo SLE. Los enfermos SLE mostraron niveles significativamente inferiores de anti-p45 IgM y p210 IgG (nativo y MDA), pero los anti- $\beta 2$ gpl IgG e IgM están incrementados; estas diferencias son aún mayores en enfermos con CVD; por otra parte se observó una asociación negativa, aunque muy débil, entre IMT y todos los autoanticuerpos anti-apoB. Por último, los pacientes con daño orgánico permanente tienen menor nivel de p210-MDA IgG, y mayores niveles de $\beta 2$ gpl IgG que los pacientes sin daño. Todas estas asociaciones están ajustadas por edad, ya que todos los autoanticuerpos anti apoB reducen su concentración con la edad, no así los anti $\beta 2$ gpl.

Comentarios

Por tanto, el SLE está asociado a niveles reducidos de un conjunto de autoanticuerpos naturales protectores (p45 IgM y p210 IgG), que

se reducen aún más en pacientes con CVD. Este estudio viene a corroborar hallazgos anteriores, esta vez en el contexto específico del SLE: niveles disminuidos de autoanticuerpos contra péptidos de apoB se asocian a aterosclerosis más grave y mayor riesgo de infarto de miocardio. Por tanto, estos biomarcadores fisiológicos de arteriosclerosis en SLE podrán facilitar la detección de pacientes en riesgo a CVD, aunque, para ello, será necesario validar los resultados obtenidos en estudios prospectivos. A partir de un mayor conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis se podrán detectar nuevos biomarcadores que ayuden a estratificar el riesgo de CVD en SLE.

LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA LOS DOMINIOS 1 Y 4/5 DE LA B2GPI CARACTERIZA MEJOR A LOS ENFERMOS DE APS

Andreoli L et al *Arthritis and Rheumatology*. 2015 'Accepted Article', doi: 10.1002/art.39187

Los anticuerpos anti $\beta 2$ -glicoproteína I (anti- $\beta 2$ gpl) son, junto a otros dos anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina-aCL, y anticoagulante lúpico-AL) los marcadores serológicos del síndrome antifosfolípido (SAP), constituyendo los anti- $\beta 2$ gpl el principal factor patogénico, pues el AL dependiente de $\beta 2$ gpl es el mejor biomarcador predictivo de clínica SAP. Sin embargo no todos los pacientes anti- $\beta 2$ gpl+ desarrollan SAP. Se ha demostrado que los anti- $\beta 2$ gpl se dirigen contra múltiples epítomos, principalmente de los dominios D1, D4 y D5 de la proteína. Los anti-D1 son más frecuentes en enfermos con SAP, y se ha responsabilizado a los anti-D1 del fenómeno AL. Sin embargo, los sujetos anti- $\beta 2$ gpl+ no SAP muestran preferentemente reactividad frente a D4 y D5, y se ha especulado que los anticuerpos anti-D4-5 podrían interferir con la unión de $\beta 2$ GPI con la cardiolipina.

Además de la positividad triple como factor de riesgo de SAP clínico, la definición de las especificidades epitópicas podría incrementar el valor predictivo de los anti- $\beta 2$ gpl, especialmente cuando aparecen aislados (AL y aCL negativos). Bajo esta hipótesis, los autores se plantearon este estudio cuyo objetivo es evaluar en una gran cohorte el perfil de reactividad de los anti- $\beta 2$ GPI IgG frente a diversos dominios de la proteína.

Se incluyeron 159 sujetos con anti- $\beta 2$ gpl con intensidad media-alta, repetida a las 12 semanas, que se clasificaron en 4 grupos: 1) APS primario con trombosis arterial o venosa; 2) APS obstétrico puro sin trombosis, 3) enfermedades autoinmunes sistémicas sin manifestaciones de SAP; 4) portadores asintomáticos de anticuerpos. En cada uno de ellos se investigó la presencia de AL, aCL y anti $\beta 2$ gpl, y se analizaron anticuerpos IgG frente a los epítomos D1 y D4-5 de $\beta 2$ gpl, mediante ELISA

IgG anti D1 es el anticuerpo anti- $\beta 2$ gpl prevalente en los tres primeros grupos (cociente anti-D1/anti-D4-5 > 1.5). y está asociada a positividad triple. Ésta última, que es el perfil más predictivo de SAP, fue menos frecuente en enfermos autoinmunes no SAP (grupo 3). Por el contrario, se detectan anti-D4-5 con mayor frecuencia en portadores asintomáticos, que a su vez presentan una frecuencia y niveles inferiores de anti-D1 (cociente anti-D4-5/anti- $\beta 2$ GPI elevado respecto a los otros tres grupos). Estos resultados sugieren que los anti-D1 surgen en pacientes con conectivopatías sistémicas, y que los cocientes anti-D1/antiD4-5 y anti-D1/anti- $\beta 2$ GPI podrían discriminar entre perfiles de anti- $\beta 2$ gpl predictivos de SAP frente a no predictivos.

Comentarios

Se trata de la primera evaluación de la significación clínica de las especificidades epitópicas de anti- $\beta 2$ gpl IgG, en una cohorte bien equilibrada. Estos resultados indican que la determinación rutinaria de antiD1

y antiD4-D5, así como el cociente anti-D1/anti-D4-5, podría utilizarse como una técnica de segunda línea para identificar individuos con un perfil "inocente" de anticuerpos anti β 2gpl que no necesitarían de seguimiento clínico ni tratamiento.

En la bibliografía se detecta un interés creciente en el estudio de anticuerpos específicos de epítipo y búsqueda de nuevos autoanticuerpos, intentando hallar nuevos biomarcadores que ayuden a estratificar riesgos en enfermedades sistémicas. Para incrementar la validez de estos estudios es necesario por una parte realizar series más largas ampliando los criterios de inclusión y confirmar los resultados mediante modelos experimentales in vivo.

2 LAS CITOQUINAS TH1 Y TH17 CONDUCEN LA INFLAMACIÓN EN LA ARTERITIS DE TAKAYASU

Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1353-60.

La arteritis de Takayasu (TAK) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las paredes de los vasos de gran tamaño como la aorta y sus ramificaciones principales.

La inflamación provoca el estrechamiento de las arterias, y esto puede reducir el flujo de sangre a muchas partes del organismo. La enfermedad, afecta generalmente a adultos jóvenes, siendo más frecuente en mujeres y aunque la etiología no se conoce completamente, la información disponible indica que el sistema inmune está implicado en el proceso inflamatorio que se produce en las paredes de las arterias.

En el trabajo de Saadoun et al., se analizan varios aspectos relacionados con la respuesta T en esta patología. El estudio incluye un total de 41 pacientes diagnosticados de TAK, de los que 17 tenían la enfermedad activa y 24 se encontraban en remisión. Además, como controles de enferme-

dad se incluyeron 30 pacientes con arteritis de células gigantes (GAC) y 39 con enfermedad de Behçet (BD). Finalmente, el estudio incluye también un grupo control de 20 sujetos sanos apareados por edad y sexo con los pacientes. Los autores estudian tanto las subpoblaciones de linfocitos T como la producción de citoquinas tanto en sangre periférica como en las lesiones inflamatorias de los pacientes con TAK.

Como primer hallazgo, los autores demuestran un marcado incremento de células Th1 y Th17 que, además, se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Además, los autores observan un incremento en la producción tanto de IFN γ , como de IL-17A cuando incuban células T CD4+ de controles sanos con sueros procedentes de pacientes con TAK activo que no ocurre cuando el suero procedía de pacientes con TAK en remisión. Además, el estudio histoquímica de los infiltrados inflamatorios presentes en las capas media y adventicia de los vasos implicados, característicos de esta patología, evidenció la presencia de linfocitos T productores de IFN γ , IL-6 e IL-17A. Cuando se analiza el perfil de expresión de citoquinas de los linfocitos T estimulados con mitógenos (PMA/ionomicina), los resultados demuestran un incremento en la producción de IFN γ y de IL-17A por la subpoblación de linfocitos T CD4+ y un incremento de la producción de IFN γ por la subpoblación T CD8+ en la fase activa de la enfermedad, tanto en el caso de la TAK como de la GAC. Además, dado que los resultados indican desequilibrio entre las respuestas Th1 y Th17, los autores analizan el papel de las células T-reguladoras (Treg) en el control de estas rutas. Aunque no se encuentran diferencias en la expresión de células Treg (CD4+ FoxP3+ CD25^{high} CD127-) entre pacientes y controles en situación de reposo, cuando se comparan células estimuladas, se observa que los pacientes, tanto activos como en remisión, presentan niveles disminuidos de Treg

con respecto a los controles sanos. Finalmente, otro aspecto abordado en este trabajo, es el efecto modulador del tratamiento con corticoides sobre el perfil de citoquinas. En este sentido, se observa que, en los pacientes con TAK y GAC con enfermedad activa y tratados con prednisona, se suprime la respuesta de citoquinas Th1 mientras que en el grupo de pacientes con enfermedad activa no tratados, los niveles de estas citoquinas permanecen elevados.

Comentarios

El conocimiento de las vías involucradas en enfermedades inmunomediadas es interesante porque nos permite entender los mecanismos etiopatogénicos de dichas enfermedades y por tanto, adecuar el uso de los diferentes agentes terapéuticos. Actualmente, sabemos que IL-6 interviene de manera decisiva en numerosas enfermedades asociadas con la inflamación, incluyendo artritis reumatoide, vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal. Además, esta citoquina es importante en la inducción de proteínas de fase aguda para el tráfico de células inflamatorias tanto es situaciones de respuestas agudas como crónicas y en la diferenciación de la respuesta de las células T. En este sentido, entre las acciones clave de IL-6 está el control de la diferenciación de los linfocitos Th17, ya que, regula el balance entre este tipo celular y las células Treg contribuyendo a la regulación del proceso inflamatorio. A su vez, IL-17A interviene en la respuesta inmune promoviendo una respuesta proinflamatorias, a través de activación de la ruta de la MAP quinasa (MAPK) y NF κ B que conducen a la atracción y reclutamiento de neutrófilos y macrófagos al sitio de la inflamación. Por tanto, trabajos de este tipo, abren nuevas vías de investigación para el tratamiento y control de esta enfermedad, basadas fundamentalmente tanto en la ruta de IL-6, la cual ya está siendo utilizada en pacientes con enfermedades autoinmunes con artritis reumatoide, como en la ruta de IL-17A.

NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

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

ANCA AS A PREDICTOR OF RELAPSE: USEFUL IN PATIENTS WITH RENAL INVOLVEMENT BUT NOT IN PATIENTS WITH NONRENAL DISEASE

Kemna N, et al. Am J Kid Dis 2015 (26), 537-542, 2015.

El valor de los ANCA para predecir la actividad de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) es controvertido. En este estudio se analiza la relación entre la positivización o el ascenso de título de ANCAs y la aparición de recaída de la enfermedad.

Para ello realizan un estudio observacional de cohortes, prospectivo, no ciego en los pacientes con VAA (que alcanzan la remisión tras el tratamiento inicial o de la recaída). Analizan la relación entre el ascenso de ANCAs y la aparición de recaída de la enfermedad.

Se evalúan 166 pacientes con VAA y MPO/PR3 positivo. El 44% no presentaron ninguna recaída en un seguimiento de $7,5 \pm 5,9$ años. 56% (74 pacientes) presentaron alguna recaída (26 recaída mayor y 48 menor). 5 pacientes fallecieron. Los pacientes con PR3 presentaron una tasa de recaídas de 0,17 rec/año, mientras que MPO la tasa fue de 0,11 rec/año. El seguimiento $\frac{1}{2}$ fue de 49 ± 33 meses, y en ellos se efectuaron 18 ± 14 medidas de ANCA. Se observó durante el periodo de estudio 89 elevaciones de ANCA ($t \frac{1}{2}$ 20 ± 17 m desde el periodo previo de actividad). Tras ese aumento de ANCA se observó recaída en 2,2% a 1 mes, 30% a 6 m, 40% a 12 m y 50% a los 18 m. Todos los pacientes con recaída mayor tuvieron ANCA positivo en

ese momento, mientras que sólo el 67% de pacientes con recaída menos positivizaron ANCA.

En la cohorte global, un ascenso de ANCA se asocia a con recaída (HR 5,84; 3,44 - 9,92). Este ascenso se asocia de forma más potente con recaídas en pacientes con afectación renal (HR 11,09; 5 - 24,5), siendo esta asociación más débil en pacientes sin afectación renal (HR 2,79; 1,30 - 5,98). Por otro lado, en este grupo de pacientes sin afectación renal pero con enfermedad grave, el ascenso de ANCA se correlaciona con recaídas, al contrario que en los pacientes con enfermedad limitada (HR 13; 1.63- 166 vs 2; 0.92-4.78).

Los autores concluyen que en pacientes que negativizan ANCA en seguimiento, si no se observa ascenso de ANCA el riesgo de presentar una recaída es muy bajo. En pacientes con afectación renal previa, un ascenso en ANCA debe alertar al clínico, ya que la probabilidad de una recaída es 11 veces mayor que antes del ascenso. Medir periódicamente ANCA en pacientes sin afectación renal y con manifestaciones leves de vasculitis tiene poco valor. Un ascenso de ANCA no debe ser motivo de tratamiento, ya que $< 50\%$ recaerán en 1 año.

La presencia de ANCA no es el único factor que influye en la reactivación de la enfermedad, ya que muchos ascensos no se siguen de recaídas.

Comentarios

La utilidad clínica de seriar ANCA es controvertida. En este estudio se analiza la cohorte más numerosa publicada con medidas seria-

das de ANCA. En él se muestra que una positivización o un ascenso de ANCA se relaciona con la aparición de recaídas en pacientes con afectación renal, y menos con recaídas en pacientes sin afectación renal (excepto en los que tienen enfermedad severa).

El estudio tiene varias limitaciones. Entre otros la variabilidad temporal entre medidas de ANCA, que se solventa parcialmente. Otra limitación es que, al no ser ciego, el ascenso de ANCA puede haber influido en el diagnóstico de recaídas, aunque no explica la diferencia entre pacientes con y sin afectación renal.

No se ha analizado exhaustivamente la diferencia de comportamiento entre pacientes con MPO y PR3, ya que la mayoría de los pacientes tenían PR3 (65%). En nuestro medio hay más frecuencia de pacientes con MPO y poliangeitis microscópica (al contrario que en la cohorte de este estudio), con lo que los resultados no son del todo aplicables a nuestros pacientes. Tampoco se ha analizado la influencia de los distintos tratamientos sobre la evolución del título de ANCA y su influencia en las recaídas. El estudio, no obstante, nos hace estar alerta de la probabilidad de recaída en pacientes con VAA y afectación renal, o afectación grave no renal en los que se observa positivización o elevación de títulos de ANCA. De forma aislada, la elevación de ANCA no es útil para guiar decisiones acerca del tratamiento pero combinado con otras variables (clínica, evolución previa del paciente) ayuda a tomar decisiones sobre el tratamiento.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería.

EN BUSCA DE LA PIEDRA FILOSOFAL: APREMILAST PARA EL SÍNDROME DE BEHÇET

Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684. PubMed PMID: 25875256.

Las fosfodiesterasas son una superfamilia de enzimas compuestas por isoenzimas (PDE-1 a PDE-11) que inactivan al adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y al guanosin monofosfato cíclico (cGMP). Las fosfodiesterasas tienen diferente afinidad de sustrato y distribución tisular, así la PDE-4 se expresa en el epitelio bronquial, en el músculo liso bronquial y vascular, en el endotelio, en los linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, sistema reproductivo, piel y neuronas. Desde hace unos años se utiliza un IPDE-4 (Roflumilast), en la EPOC.

Una revisión de la Cochrane sobre eficacia y seguridad de Roflumilast en la EPOC, concluye que los inhibidores de la IPDE-4 mejoran la función pulmonar y reducen las exacerbaciones, sin embargo tuvieron poca repercusión en la calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y la pérdida de peso. Los datos de seguridad presentados por la FDA han expresado su preocupación por efectos adversos psiquiátricos como el insomnio y la depresión.

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 que incrementa los niveles de AMPc intracelular particularmente en las células inmunes, modulando una serie de

mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, consiguiendo una disminución del TNF- α , IL-23 e INF- γ y un aumento de la IL-10.

Recientemente apremilast ha sido aprobada su indicación en la psoriasis cutánea en placa y en la artritis psoriásica.

En el N Engl J Med 2015;372:1510-8 se publica un estudio en fase 2, placebo controlado sobre Apremilast en la enfermedad de Behçet (EB), dirigido por firmantes de las recomendaciones del Behçet en el EULAR.

En este trabajo se consigue enrolar a 111 pacientes con dos o más úlceras orales y se le asigna aleatoriamente a recibir 30 mg de Apremilast dos veces al día o placebo durante 12 semanas. Tras este periodo se continuó con un estudio de extensión de otras 12 semanas en el que tanto al grupo de intervención como al placebo se les administró el fármaco activo, dejando posteriormente un periodo de observación de 4 semanas sin tratamiento.

El objetivo principal del estudio fue valorar la eficacia y seguridad de apremilast como tratamiento de la úlceras orales en la EB, valorando el número de úlceras en la semana 12, y los objetivos secundarios fueron evaluar su eficacia sobre el dolor, el control de las úlceras genitales, su influencia en la actividad global de la enfermedad y sobre la calidad de vida. Los resultados que obtuvieron fueron:

- Una reducción significativa de las úlceras orales en los pacientes en la semana 12 en el grupo tra-

tado con apremilast (0,5 \pm 1,0 vs. 2,1 \pm 2,6) (P <0,001). La tasa de respuesta completa en la semana 12 en el brazo activo fue del 71 % (39 de 55 pacientes) comparado con el 29 % (16 de 56 pacientes) en el brazo de placebo (p <0,001), la respuesta parcial fue del 89 % y 50 % en ambos grupos respectivamente.

- Las úlceras genitales estuvieron presentes en 10 pacientes del grupo apremilast, quedando libres de enfermedad en la semana 12. En el grupo placebo 3 de 6 estuvieron libres de enfermedad en la semana 12.
- El descenso medio en el dolor por las úlceras fue mayor en el grupo tratado activamente que en el grupo de placebo (-44,7 \pm 24,3) (P <0,001).
- Mejoraron significativamente en el brazo activo los índices de calidad de vida y actividad de la enfermedad en la semana 12, medido por Behçet's Disease Current Activity Form score, Behçet's Syndrome Activity Score, y Behçet's Disease Quality of Life Scale; no se produjeron cambios significativos en el Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
- Los efectos secundarios fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Apremilast y consistieron principalmente en manifestaciones digestivas como náuseas, vómitos y diarrea. Interrumpió el tratamiento 4 pacientes que recibían Apremilast (7%) y ninguno del grupo placebo.

Estos autores concluyen que apremilast es un tratamiento efectivo para las úlceras orales en la EB y que este estudio no es lo suficiente grande ni prolongado en el tiempo para poder sacar conclusiones sobre la eficacia a largo plazo, conocer el efecto sobre el resto de las manifestaciones del Behçet y sobre su seguridad en cuanto a efectos adversos graves infrecuentes.

Comentarios

Las recomendaciones que nos hacen el grupo de expertos de la EULAR sobre el tratamiento de

las manifestaciones cutáneas en la EB, son comenzar inicialmente con tratamiento tópico y después, según arte, con el arsenal terapéutico con el que habitualmente tratamos el resto de las manifestaciones en la EB.

Ha habido varios ensayos clínicos que han probado la eficacia de distintos tratamientos en las úlceras orales, así para el IFB α -2a, el NNT necesario para tratar y conseguir una remisión completa de las úlceras orales fue de 12 (-2,82 % a 20,21 %), para la colchicina fue de 29 (-3,30 % a 10,45 %), para la

talidomida 300 mg/día el NNT fue de 7 (3,4 a 31,4), en los tratados con 100 mg de talidomida el NNT fue de 16 (-2,14 % a 14,64 %), y para la rebamipide 300 mg/día el NNT fue de 4.

El NNT calculado para apremilast 30 mg/día en la semana 12, es de 2.36 (1.69-3.92). Lo que nos parece indicar que a corto plazo es un tratamiento efectivo para el control de las úlceras orales, habrá que ver la tolerancia y eficacia a largo plazo, como indican tan prudente y cautelosamente los autores del estudio.

HEMATOLOGÍA



Francisca Hernández Mohedo

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

INDUCCIÓN DE MIELODISPLASIA MEDIADA POR CÉLULAS SUPRESORAS DE ORIGEN MIELOIDE (MDSC)

X. Chen, E.A. Eksioglu, A. List, et al. The Journal of Clinical Investigation 2013, 126 (11): 4595-611.

Alan List, MD. Myeloid Derived Suppressor Cells and Altered innate immunity in MDS patients. H. Lee Moffitt Cancer Center. ASH 12-05-2014.

Las células mieloides supresoras (MDSC), junto a linfocitos T reguladores (Treg) y células T helper 17 (Th17), constituyen una población heterogénea celular con propiedades inmunosupresoras. Entre las células supresoras, las MDSC juegan un papel clave mediante diversos mecanismos como la liberación de citoquinas inhibitorias (IL-10 y TGF- β) y la inhibición de células

efectoras (linf T [CD4 y CD8], células dendríticas y células NK); además, están involucradas en la angiogénesis y metástasis a través de la liberación de MMP9 y TGF- β 1 y su expansión se asocia a un peor pronóstico en cáncer (PMID 25436215).

Las células MDSC, están constituidas por un grupo heterogéneo de progenitores mieloides, precursores de monocitos/macrófagos y células dendríticas. Fenotípicamente se han identificado en humanos dos subpoblaciones: M-MDSC, de estirpe monocítica (CD14+,CD15+/-,CD11b+,CD33+HLA-DR- Lin-), y G-MSC, de estirpe granulocítica (CD14-CD15+CD11b+CD33+HLA-DR-Lin-); ambas se encuentran aumentadas en pacientes con cáncer frente a voluntarios sanos, en estos casos, paralelamente se observa un descenso en células T helper

(CD4), monocitos (CD14+CD11b+) y células dendríticas maduras (CD14+HLA-DR+). Estudios recientes muestran una expansión predominante de la subpoblación de M-MDSC en pacientes con cáncer y sus niveles basales son predictivos del riesgo de progresión tumoral, como una variable independiente, frente a la población G-MDSC, que parecen ser minoritarias y que no han demostrado una correlación clara con SLP y SG en pacientes con cáncer (PMID 25436215).

Existen evidencias que relacionan el estímulo inflamatorio crónico en la respuesta inmune innata, con una predisposición al desarrollo de síndromes mielodisplásicos (SMD) y la senescencia de la hematopoyesis intramedular. List et al, implican la expansión de células MDSC como claves en la patogénesis de

los SMD y plantean la hipótesis de que un bloqueo a nivel de MDSC, podría restaurar la respuesta inmune antitumoral y consecuentemente mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer.

En este artículo se revisa la función y fenotipo característico de las células MDSC, relacionadas con la progresión del cáncer e inducción de mielodisplasia y hemopoyesis ineficaz, su función efectora mielosupresora sobre los progenitores hematopoyéticos, inducción de inmunotolerancia T y supresión de la respuesta antitumoral mediada por células T (función supresora sobre la proliferación T, liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 y IL-1 β) y mielosupresoras (IL-10 y TGF- β). En concreto reportan la función inmunosupresora de las células MDSC, cuya expansión está ligada al desarrollo de fenómenos inflamatorios y cáncer, y que en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD), parecen tener un papel patogénico clave en el desarrollo de hemopoyesis ineficaz, citopenias progresivas y displasia medular.

Estudios recientes en humanos muestran que las MDSC se acumulan a nivel medular de un modo tiempo-dependiente, con una expansión que aumenta con la edad, asociada a un aumento en niveles de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-6 y IL-1 β), lo que demuestra que estos cambios relacionados con la senescencia de las células progenitoras medulares, pueden jugar un papel importante en la patogénesis de los SMD (4-5). Un aumento en liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel de fibroblastos y macrófagos medulares es característico en los SMD de bajo riesgo, contribuyendo a una disregulación del microambiente medular y a la apoptosis de los precursores mieloides, a través de la sobreexpresión del receptor FAS en células progenitoras CD34+, (Braun T et al., Blood 2006).

Las células MDSC humanas tienen un fenotipo característico, como antes hemos revisado (LIN-HLA-DR-CD33+) y su expansión se relaciona

con la edad, infecciones, inflamación y cáncer, inducen inmunotolerancia frente a al cáncer, expansión de linfocitos Treg y suprimen la proliferación celular T helper (Th17), NK y T $\gamma\delta$, relacionadas con la respuesta de citoquinas proinflamatorias y fenómenos de inmunovigilancia antitumoral, característicos de SMD de bajo riesgo (Sanz et al., GESMD 2013) y liberan citoquinas supresoras (VEGF, TGF- β , IL-6, IL-10 y TGF- β), con acción supresora y efectora apoptótica sobre la hematopoyesis autóloga a nivel de los progenitores medulares.

En los estudios realizados por el grupo de Lee Moffit, List et al, observan en pacientes con SMD de bajo riesgo IPSS, una expansión de células MDSC, llamadas MDS-MDSC, lo que induciría una hemopoyesis ineficaz en estos pacientes. Estas células carecen de las alteraciones citogenéticas o moleculares expresadas por la clona neoplásica, lo que indica que las células MDSC no procede de la clona neoplásica, sino que su expansión precede al desarrollo de MSD.

Las células MDSC humanas carecen de marcadores propios del sistema inmune maduro (LIN-y HLA-DR-), sin embargo sobreexpresan el ligando ITIM/receptor CD33-Siglec3, que posee un motivo ITIM (inmuno-receptor tirosin-based inhibidor)(23). La expansión medular de MDSC es mediada por la interacción de un péptido de origen mieloides proinflamatorio S100A9, cuyo ligando nativo de CD33, estas 2 proteínas forman un ligando funcional/receptor S100A9/CD33/TLR4, que induce la activación de células MDSC y promueven la activación autocrina de MDSC y apoptosis paracrina de los progenitores mieloides, lo que sugiere como posible diana terapéutica dirigida contra S100A9/CD33.

Sin embargo, existe controversia sobre el papel de las distintas subpoblaciones de MDSC. Según algunos autores sería la subpoblación monocítica/mononuclear (M-MDSC), la que tendría un papel crucial en la respuesta inmune antitumoral

A pesar de su complejidad, comprender los mecanismos subyacentes en el desarrollo de tumores y neoplasias clonales hematológicas como los SMD, es crítico para un futuro desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces dirigidas a posibles dianas terapéuticas, en este sentido el grupo de Lee Moffitt, propone un modelo basado en la inhibición de la activación inmune en SMD a nivel de moléculas dirigidas a neutralizar S100A9, MDSC y Treg (TNF α y Arginasa), IL-1 β (IRAK- IL-1 Receptor - Associated Kinase), o TGF- β (Galunisertib: Inhibidor oral selectivo de Receptor I/II Kinase LY2157299 TGF- β), inhibir TLR4/CD33 ITIM, nuevos agentes Sotatercept (ACE-011) y ACE-536, ligandos con actividad Trap para la superfamilia TGF- β , que ofrecen interesantes dianas terapéuticas en pacientes con MDS.

Comentarios

Interesante revisión sobre los mecanismos patogénicos que relacionan los fenómenos de inmunotolerancia e inmunovigilancia antitumoral, característicos de SMD de bajo riesgo mediados por las células supresoras de estirpe mieloides y monocítica (MDSC) y su papel clave en el desarrollo de mielodisplasiación y acción supresora sobre la hematopoyesis autóloga.

List y col observan en pacientes con SMD de bajo riesgo IPSS, una expansión de células MDSC, lo que induce hemopoyesis ineficaz en estos pacientes.

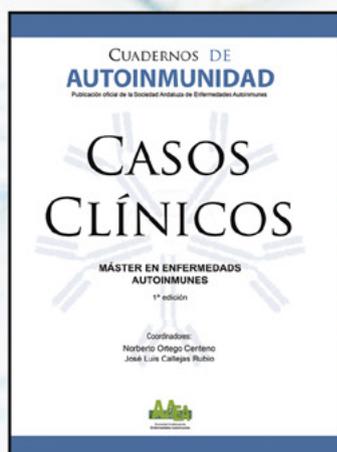
Por otro lado, el hecho de que estas células carecen de las alteraciones citogenéticas o moleculares expresadas por la clona neoplásica, indica que derivan de progenitores no neoplásicos y que por tanto preceden al desarrollo de la clona tumoral, que emergería como un evento posterior. Comprender los mecanismos subyacentes en el desarrollo de neoplasias clonales hematológicas como los SMD, es crítico para un futuro desarrollo de estrategias dirigidas a estas interesantes dianas terapéuticas en pacientes con MDS.

Próximos eventos:



Curso de residentes. Málaga, 27 y 28 de noviembre de 2015.

VIII Congreso de la AADEA. Sevilla, 12 y 13 de febrero de 2016.



“CASOS CLÍNICOS”: el libro de la 1ª edición del Máster en Enfermedades Autoinmunes, editado por la AADEA.

Norberto Ortega Centeno
José Luis Callejas Rubio

Precio: 26€ (IVA incluido)
Contacto en: congresos@gestiondeviajes.com

Con la colaboración de:



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes