

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Terapia génica mediante nucleasas específicas: hacia la cirugía genética.

Lupus Neonatal.

Presentación

Decimonoveno número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

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

- 2 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN:**
- 3 Terapia génica mediante nucleasas específicas: hacia la cirugía genética**
Karim Benabdellah
Alejandra Gutiérrez
Sabina Sánchez
Francisco Martín
- 11 Lupus Neonatal**
María Jesús Castillo Palma
Francisco José García Hernández
Rocío Garrido Rasco
- LITERATURA COMENTADA:**
- 18 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 20 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 21 Artritis Reumatoide**
- 23 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 25 Embarazo en Enfermedades Autoinmunes**
M^a Ángeles Aguirre Zamorano
- 26 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 29 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
José Antonio Vargas Hitos
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 30 Oftalmología**
Miguel Cordero Coma
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 32 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 33 Miopatías Inflamatorias**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
- 35 Sarcoidosis**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
- 36 Genética**
Elena López Isac
Javier Martín Ibáñez
- 37 Inmunología**
Marco Antonio Montes Caro
Francisca González Escribano
Francisco Javier Muñoz Vico
- 39 Hipertensión Pulmonar**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román
- 40 Hematología**
Francisca Hernández Mohedo
- 41 Enfermedad de Behçet**
Ana Celia Barnosi Marín
- 43 Digestivo**
Adelina García Robles
María del Pilar Martínez Tirado
- 44 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 45 Nefrología**
Ana Ávila Bernabeu

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 8, Volumen 3
Diciembre de 2015

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: María Ángeles Aguirre Zamorano, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, Karim Benabdellah, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María Jesús Castillo Palma, Miguel Cordero Coma, Enrique De Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Rosa García Portales, Adelina García Robles, Rocío Garrido Rasco, Francisca González Escribano, Rocío González León, Alejandra Gutiérrez, Francisca Hernández Mohedo, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Elena López Isac, Francisco Martín, Javier Martín Ibáñez, María del Pilar Martínez Tirado, Marco Antonio Montes Caro, Manuela Moreno Higuera, Francisco. Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Sabina Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, José Antonio Vargas Hitos y 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

DECIMONOVENO NÚMERO

Queridos amigos,

Terminamos el año con un nuevo número de Cuadernos en el que, aparte de las colaboraciones habituales, se incluyen dos extraordinarios artículos de fondo de notable interés: el primero, del grupo del Dr. Francisco Martín, del Departamento de Medicina Genómica, del GENYO en Granada, dedicado a un tema que parece de ciencia ficción, relativo a la terapia génica mediante nucleasas específicas, que contrasta con el segundo, más pegado al día a día de los clínicos, de uno de los grupos con más experiencia en patología autoinmune de nuestro país, el del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Contamos, además, con las revisiones habituales de nuestros colaboradores. A todos ellos el agradecimiento más sincero y profundo.

Por otra parte, queremos haceros saber que el próximo Congreso de la AADEA se celebrará en Sevilla, en el próximo mes de junio. En el mes de marzo tendremos en Granada un taller orientado principalmente, aunque no de forma exclusiva, al personal de enfermería, sobre el cuidado de las úlceras en pacientes con esclerodermia. De ambos eventos se difundirá la fecha exacta en la página de la Asociación y a través de los oportunos correos electrónicos.

Una vez más, espero que os guste este nuevo número y quiero aprovechar la ocasión para desearos unas Felices Fiestas.

Un fuerte abrazo.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Karim Benabdellah
Alejandra Gutiérrez
Sabina Sánchez
Francisco Martín

Departamento de Medicina Genómica.
GENYO, Centro de Investigación Genómica y
Oncológica, Pfizer-Universidad de Granada-Junta
de Andalucía. Granada.

TERAPIA GÉNICA MEDIANTE NUCLEASAS ESPECÍFICAS: HACIA LA CIRUGÍA GENÉTICA

RESUMEN

Las estrategias de terapia génica utilizadas hasta hace muy poco se basaban exclusivamente en la expresión de material genético exógeno en las células diana. Dependiendo de la patología, la expresión del gen terapéutico se lleva a cabo de forma transitoria (episodicamente) o de forma estable (mediante el uso de vectores integrativos). A pesar de importantes avances y de logros muy significativos en ensayos clínicos, ambas tecnologías tienen limitaciones importantes de eficiencia y/o seguridad para su aplicación clínica generalizada. Es por esto que la terapia génica siempre ha perseguido: 1- poder restaurar la secuencia nucleotídica "normal" de los genes mutados en patologías genéticas, 2- eliminar el genoma de agentes infecciosos o bloquear la expresión de genes causantes de patología sin alterar la biología de las células diana. Estos objetivos están cada vez más cerca de conseguirse gracias al desarrollo de las técnicas de edición genómica (genome editing). Recientemente se han desarrollado varias tecnologías que permiten manipular el genoma con una precisión y eficiencia suficientes como para pensar en aplicaciones clínicas a corto/medio plazo. Se trata del desarrollo de nucleasas que cortan selectivamente en cualquier zona del genoma que nosotros deseemos. Estos cortes son reparados por la maquinaria celular, proceso que aprovecha la edición genómica para introducir los cambios deseados en esta región. Es así posible corregir una secuencia mutada para restaurar la expresión normal o eliminar la expresión de un gen que cause patología. En este trabajo se hace una revisión de las técnicas que utiliza la edición genómica y las potenciales aplicaciones de la misma en terapia.

INTRODUCCIÓN: ¿QUÉ ES LA TERAPIA GÉNICA?

La TG se entiende como la modificación genética de determinadas células o tejidos con el fin de curar o aliviar enfermedades¹. Consta de tres partes fundamentales, que son: las células diana, el transgén terapéutico y el vector de transferencia génica. La célula diana es aquella que se pretende modificar genéticamente, pudiendo

o no coincidir con la célula afectada por la patología. Las tres principales áreas que están siendo objeto de aplicación de la terapia génica son el cáncer, las enfermedades monogénicas y las vasculares, aunque también se está aplicando a enfermedades autoinmunes e inflamatorias como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, colitis o diabetes (ver <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>).

Dependiendo de las características de la enfermedad a tratar existen dos tipos principales de estrategias de terapia génica: 1- **Adición génica**: Se aplica en aquellas patologías producidas por una mutación que causa pérdida de función o en aquellas enfermedades que se pueden beneficiar de la sobreexpresión de un gen concreto. En el primer caso se persigue la corrección del fenotipo mediante la introducción de una o varias copias correctas del gen que está mutado (por ejemplo expresión de la enzima ARSA en leucodistrofia metalocromática² o del receptor gammaC en SCID-X1³) o bien la expresión de un gen con actividad terapéutica en la patología tratada (por ejemplo expresión de CARs (Chimeric Antigen Receptors) en células T para el tratamiento de leucemias)⁴. 2- **Supresión génica**. Se aplica en enfermedades infecciosas, en patologías causadas por mutaciones con ganancia de función (GOF del inglés gain of function) o en aquellas causadas por sobreexpresión de determinados genes. Al contrario que el caso anterior, el objetivo final de esta estrategia es anular o reducir la expresión de genes causantes de la patología. Esta estrategia es de aplicación en cáncer⁵, en enfermedades infecciosas (SIDA^{6, 7}, hepatitis⁸) y en enfermedades genéticas dominantes (enfermedad de Huntington⁹).

Aunque en sus inicios la TG sufrió varios reveses debido a su baja eficiencia y a la aparición de efectos secundarios graves^{10, 11}, el desarrollo de nuevos vectores y las estrategias combinadas de terapia celular-génica están consiguiendo beneficios clínicos sin precedentes en varias patologías como son ADA, SCID-X1, WAS, MLD, ALD, enfermedad de Leber, SIDA, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda¹²⁻¹⁴. En particular, la administración de células hematopoyéticas progenitoras (CHPs) o células T modificadas genéticamente mediante vectores lentivirales son estrategias que están demostrando una gran potencialidad en inmunodeficiencias primarias (ADA, SCID-X1, WAS), enfermedades neurodegenerativas (MLD y ALD) y cáncer

(revisado en¹⁵). Sin embargo, a pesar del potencial de los vectores lentivirales como herramienta terapéutica (altamente eficientes y seguros), su inserción al azar en el genoma es potencialmente deletérea para las células¹⁶. Es por tanto necesario investigar alternativas a los vectores lentivirales que puedan ofrecer eficiencias similares pero que eviten los potenciales efectos de genotoxicidad (daños en el genoma). Una alternativa que está emergiendo en los últimos años se basa en la edición genómica (EG) mediante nucleasas específicas. Lo más importante de esta tecnología es que no solo permite insertar o eliminar genes sino también reparar mutaciones¹⁷.

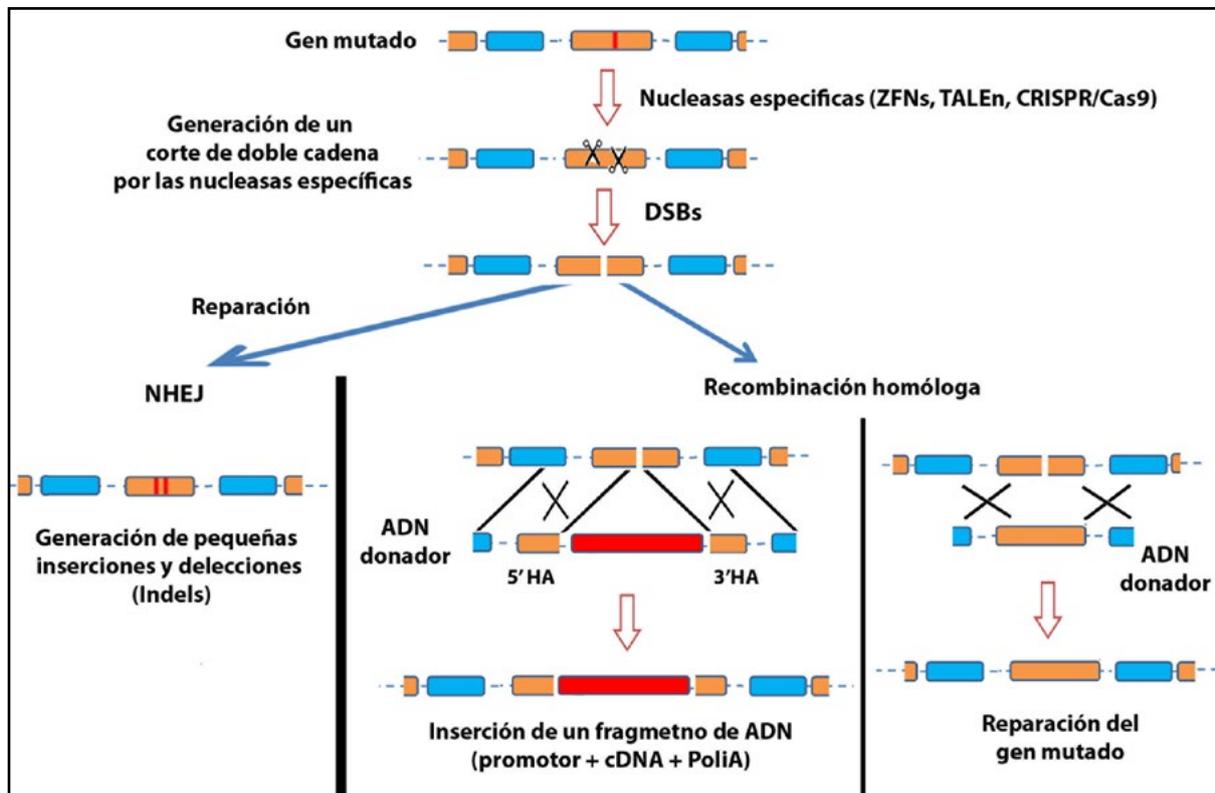
EDICIÓN GENÓMICA O CIRUGÍA GENÉTICA

La EG, en ocasiones denominada cirugía genética, consiste en la manipulación del genoma de manera precisa y controlada (Figura 1). Mediante EG se puede eliminar una región concreta del genoma o introducir pequeños inserciones y deleciones (Indels). También se pueden

insertar fragmentos de ADN de 0,5-15kb en un sitio concreto así como reemplazar una sola base por otra para restaurar una mutación causante de patología.

Algunas de estas tecnologías estaban ya disponibles hace más de 20 años mediante procesos que requieren de recombinación homóloga (RH). Sin embargo, la baja eficiencia (una de cada 104-107 células contenía la modificación deseada) impedía su utilización en terapia génica. En los últimos años se han desarrollado varias tecnologías que incrementan la eficiencia de recombinación homóloga hasta 10 000 veces abriendo la posibilidad a la utilización de esta tecnología para terapia génica¹⁸. Estas estrategias se basan en el uso de nucleasas específicas (NEs) de secuencia que inducen roturas de doble cadena (DSB, del inglés double strand breaks) en el ADN cerca del sitio que se quiere modificar¹⁹ (Figura 1, arriba). Estas roturas activan los mecanismos de reparación celular (Figura 1, flechas azules) que bien utilizan un ADN donador como molde para reparar el daño ocasionado por la endonucleasa mediante RH (Figura 1, derecha) o bien utilizan el proceso de reparación mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ del inglés non homologous end joining) (Figura 1, izquierda).

Figura 1. Esquema de los mecanismos y posibilidades de modificación genética mediante nucleasas específicas.



Las nucleasas específicas permiten seleccionar la secuencia donde vamos a generar un corte de doble cadena (DSB). Esta localización puede ser la de un gen que queramos reparar o la de uno que queramos mutar. La generación del DSB genera en la célula una respuesta para reparar este daño en el ADN. Esta reparación puede seguir dos rutas principales; 1 la unión de extremos no homólogos (NHEJ) (flecha azul de la izquierda) dando lugar a la generación de indels que producen mutaciones. 2- la recombinación homóloga que nos permite re-escribir el genoma, introduciendo las modificaciones que nosotros deseamos en función del diseño del ADN donador que introduzcamos junto con las nucleasas específicas.

Así pues, la generación de DSB en sitios específicos del genoma lanza estos dos mecanismos de reparación que pueden ser utilizados para la manipulación del genoma. Mediante NHEJ se pueden generar pequeñas inserciones y/o deleciones (indels) en puntos concretos del genoma. Más aún, se pueden generar deleciones e inversiones específicas de hasta 10kb si se utilizan NEs que corten en dos puntos diferentes. Por otro lado, si la reparación se produce mediante RH utilizando un ADN donador que contenga las modificaciones deseadas, se puede conseguir restauración génica o inserción de ADN en un sitio concreto (Figura 1, derecha).

NUCLEASAS ESPECÍFICAS

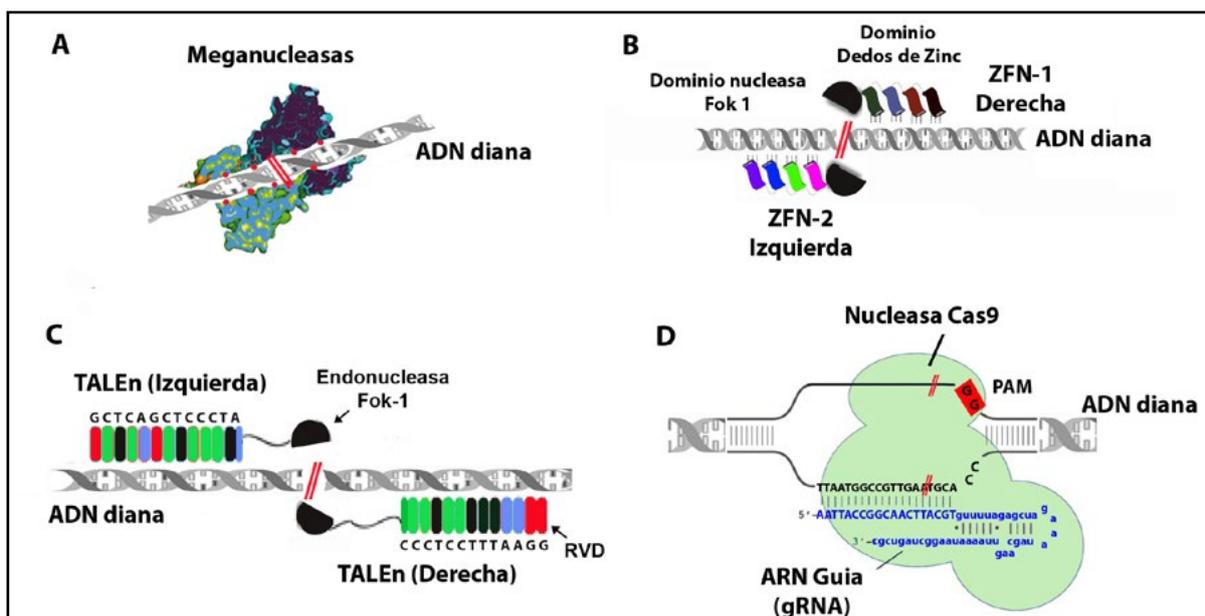
El desarrollo y la optimización de las nucleasas que generan DSBs en un sitio específico del genoma ha sido probablemente uno de los mayores avances en biomedicina de los últimos años^{17, 19}. Existen cuatro tipos principales de nucleasas: meganucleasas (MGNs), nucleasas de dedos de Zinc (ZFN, del inglés Zinc Finger Nucleases), las nucleasas TALEN (del inglés transcription activator–like effector nucleases) y las nucleasas Cas9 dependientes de ARN del sistema CRISPR (del inglés clustered regularly interspaced short palindromic repeat) (Figura 2). Todas estas endonucleasas comparten dos características importantes: reconocen secuencias lo suficientemente largas, y por lo tanto teóricamente únicas en el genoma, y la actividad endonucleasa solamente ocurre cuando re-

conocen la secuencia diana. A continuación pasamos a describir brevemente las principales características de las diferentes NEs:

Las meganucleasas (Figura 2A) representan una familia de endonucleasas naturales de corte poco frecuente y que están presentes en todos los reinos de seres vivos. Reconocen largas secuencias de DNA de 12-45 pb²⁰. A pesar de que se han identificado varios cientos de MGNs naturales, los sitios que reconocen en el DNA no cubren ni con mucho todo el genoma humano, por lo que es prácticamente imposible encontrar un sitio de corte de MGN natural en una región genómica predeterminada. Para superar la limitación se ha procedido a diseñar los dominios de reconocimiento para redefinir su especificidad de secuencia^{21, 22}. Aún así es un sistema complejo y difícil de redirigir frente a cualquier diana seleccionada.

Las ZFNs (Figura 2B) son nucleasas artificiales de DNA que se construyen mediante la fusión de un dominio nucleasa de la enzima FokI (del procarionta *Flavobacterium okeanokoites*) con varios dominios de dedos de Zinc^{23, 24}. El dominio FokI es el que posee la actividad enzimática y, a igual que en los TALEN solo actúa en forma de dímero, por lo que se necesitan dos ZFNs (Figura 2B; ZFN-1 y ZFN-2) para poder cortar la secuencia diana. La especificidad es determinada por los dedos de Zinc (Cys2-His2), que tienen como función la unión específica al DNA. El dominio de dedos de Zinc es el motivo de unión al DNA más común en la naturaleza y consiste en 30 aminoácidos

Figura 2. Esquema de las estructuras de las diferentes nucleasas específicas descritas hasta el momento.



Los sistemas basados en meganucleasas (A), ZFNs (B) y TALEN (C) se basan todos en ingeniería de proteínas para poder lograr la especificidad de corte deseada, lo que hace estos sistemas complejos en diseño. Al contrario, el sistema basado en CRISPR/Cas9 (D) se basa en reconocimiento ARN-ADN mediante un pequeño ARN guía que dirige el corte de la nucleasa Cas9.

en configuración $\beta\beta\alpha$, donde la α hélice se une al arco mayor del DNA y reconoce de 3 a 4 bases de nucleótidos contiguos. La combinación de varios motivos de dedos de Zinc permite en la práctica elaborar varias series de dominios, lo que posibilita dirigir la actividad endonucleasa a casi cualquier diana del genoma de cualquier especie²⁵. Al igual que las TALEN una de las mayores limitaciones del uso de las ZFNs para terapia génica es la posibilidad de que corten en sitios fuera de su diana (sitios off target). Esto provocaría la generación de DSBs en lugares no deseados y, por lo tanto, es necesario hacer un estudio de la especificidad de los mismos para elegir aquellas nucleasas con mejores especificidades¹⁸.

Las TALENs (Figura 2C) se basan en el dominio catalítico de la endonucleasa Fok-1 unido a un dominio de unión específica al DNA. El reconocimiento de la secuencia diana se basa en una sencilla relación existente entre los aminoácidos presentes en una región concreta (RVD del inglés, repeat variable diresidue) y la secuencia de DNA reconocida^{26, 27}. El dominio nucleasa, derivado de Fok-1, funciona como un dímero, al igual que en las ZFNs, y es por tanto necesario dos TALENs que se sitúen sobre la diana en orientación inversa para que genere el corte de doble cadena (DSB). Este diseño ha permitido generar multitud de TALENs que cortan en sitios específicos con una alta eficiencia y especificidad²⁸. Sin embargo, a pesar de su relativa facilidad de diseño, no todos los laboratorios han logrado desarrollarlas de manera sistemática. Las TALEN son además demasiado grandes, generando algunos problemas para hacerlas llegar al núcleo celular de las células diana.

El sistema de edición CRISPR/Cas9 (Figura 2D) fue desarrollado a partir del sistema CRISPR-Cas9 tipo II que provee a las bacterias con un sistema inmune adaptativo frente a virus y plásmidos^{29, 30}. Este sistema está formado por tres componentes, la endonucleasa Cas9 y dos moléculas de ARN, el crRNA (la que confiere la especificidad de corte) y el tracrRNA, que, por un lado se une al crRNA (formando la estructura tracrRNA:crRNA), y por otro une Cas9, permitiendo el corte de doble cadena cerca del sitio que reconoce el crRNA. Sobre esta base se han diseñado varios sistemas diferentes que permiten dirigir Cas9 a prácticamente cualquier región del genoma, con el único requerimiento de que debe existir una secuencia PAM (Protospacer Adjacent Motif) cerca de la secuencia diana y que Cas9 utiliza como punto inicial de anclaje. Uno de los sistemas más utilizados se basa en el sistema CRISPR-Cas9 de *Streptococcus pyogenes* y que ha sido optimizado generando un solo ARN guía (sgRNA) mediante la unión del tracrRNA con el crRNA mediante un espaciador³¹. Por lo tanto, para poder manipular genéticamente cualquier tipo celular solo se requiere la introducción de dos (Cas9 y sgRNA para mutar secuencias concretas mediante NHEJ) o

tres (Cas9, sgRNA y ADN donador, para editar el genoma) elementos dentro de la célula diana. Este sistema está siendo ya utilizado por múltiples laboratorios y compañías biotecnológicas para la manipulación del genoma de células primarias y modelos animales (revisado en¹⁹). Vacunas sistemáticas a administrar en todos los pacientes

EDICIÓN GÉNICA COMO HERRAMIENTA PARA TERAPIA GÉNICA

Las ZFNs fueron las primeras nucleasas específicas en demostrar el potencial de la edición génica como herramienta terapéutica tanto en modelos celulares y animales como en ensayos clínicos (revisado en¹⁷). A día de hoy solo hay datos de un ensayo clínico que utilice NEs y está dirigido a tratar pacientes con SIDA (ver más adelante). Sin embargo muchas otras patologías están actualmente en ensayos preclínicos utilizando meganucleasas, ZFNs, TALENs y CRISPR. Las estrategias utilizadas por los diferentes grupos se pueden dividir en dos grandes grupos (Figura 3); 1- Edición genómica in vitro que tratan con las NEs (+/- donador) células que han sido previamente aisladas y que son implantadas una vez editadas (Figura 3, derecha). 2- Edición genómica in vivo donde las células son editadas en el propio organismo mediante la inoculación directa de las diferentes herramientas de edición genómica (Figura 3, izquierda). La elección de la estrategia dependerá de la accesibilidad del órgano diana, de la posibilidad de aislar in vitro las células que queremos editar sin afectar su biología y de la eficiencia y especificidad de nuestros sistemas de entrega (vectores). A continuación pondremos un ejemplo de cada una de estas estrategias:

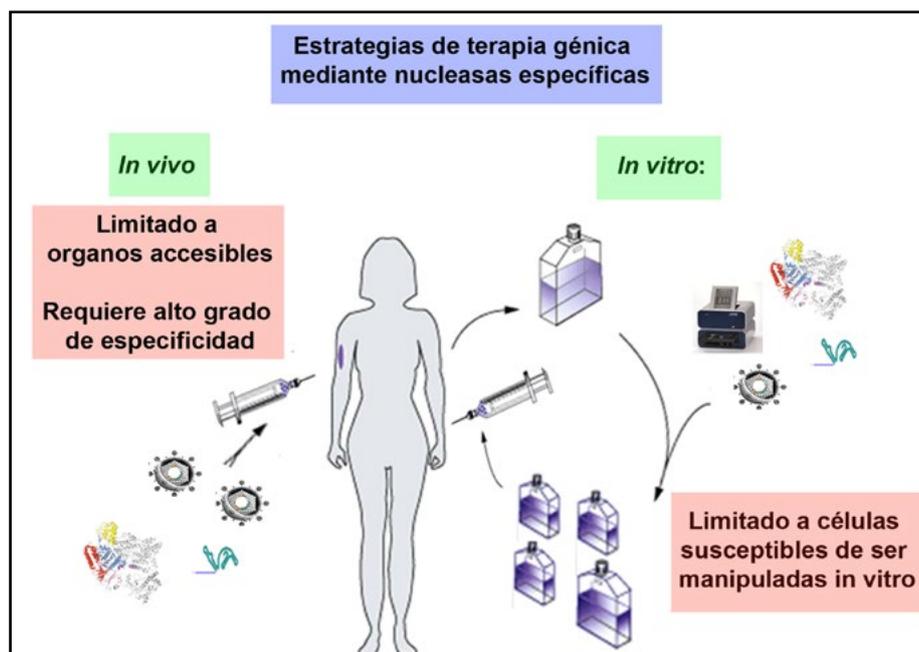
Edición génica in vitro: SIDA e inmunodeficiencias primarias.

La edición génica in vitro permite controlar que las modificaciones deseadas se produzcan solo en las células diana y estudiar los posibles efectos secundarios. Sin embargo, tiene el inconveniente de tener un mayor coste y de que la manipulación de las células fuera del organismo puede derivar en problemas de seguridad biológica. En este apartado vamos a resaltar dos trabajos de los grupos de los doctores Carl H. June y Luigi Naldini:

Mutación de CCR5 con ZFNs como estrategia frente al SIDA.

De especial relevancia son los estudios realizados por el grupo del Dr. Carl H. June ya que fueron los primeros en utilizar las técnicas de edición genómica para tratamiento de pacientes. Estos autores utilizaron ZFNs para eliminar la expresión de CCR5 en células T de pacientes con SIDA con la idea de inducir muta-

Figura 3. Estrategias utilizadas para terapia mediante nucleasas específicas.



Las nucleasas específicas (Meganucleasas, ZFNs, TALEN o CRISPR/Cas9) con o sin ADN donador, se pueden administrar siguiendo dos estrategias diferentes dependiendo de la patología a tratar. Las estrategias *In vitro* (derecha) consisten en el aislamiento de las células diana (células T, células progenitoras hematopoyéticas, células pluripotentes, etc), en su tratamiento con el sistema de edición elegido y en su trasplante al paciente una vez caracterizadas. Las estrategias *In vivo* consisten en la administración directa de vectores que son capaces de hacer llegar todos los elementos para la edición génica dentro de las células diana. Para esta estrategia generalmente se requieren órganos muy accesibles y/o vectores muy eficientes y selectivos.

ciones mediante NHEJ que evitaran la expresión de esta proteína (que es utilizada por HIV-1 para entrar en las células T). La idea era mimetizar lo ocurrido con el paciente de Berlin, trasplantado con células de un donante con CCR5 mutado y que fue el primer paciente con SIDA curado³². El protocolo consistía en aislar células T de los pacientes y transfectarlos con ARNm codificando para las ZFNs. De esta manera consiguieron eliminar CCR5 en un 25 % de las células T. Estas células fueron trasplantadas de nuevo en los pacientes con la idea de generar una población de células T autólogas resistentes a la infección del HIV-1. En este primer ensayo clínico se logró mejorar el número total de células T CD4+ en 5 de los 6 pacientes tratados y sin observar efectos secundarios relacionados con la edición génica³³.

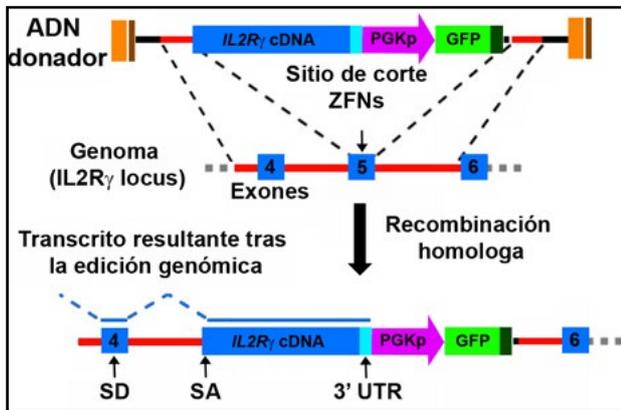
Otro de los grupos pioneros en utilizar las técnicas de edición génica mediante estrategias *in vitro* fue el grupo del Dr. Naldini. Este grupo está interesado desde hace años en la modificación de las células hematopoyéticas progenitoras (CHPs) como estrategia terapéutica. Las aplicaciones de esta tecnología van desde el tratamiento de inmunodeficiencias primarias hasta las enfermedades neurodegenerativas^{2, 34, 35}. El grupo ha conseguido editar estas células mediante NEs^{36, 37} con cierta eficiencia. En el mejor de los protocolos primero transdujeron las CHPs con vectores lentivirales no integrativos (IDLVs) conteniendo el ADN donador. Veinticuatro horas después de la entrega del donador con los IDLVs, se realiza la transfección con ARNs codificando las ZFNs dirigidas frente al exón 5 del gen IL2R γ . Las ZFNs cortan el gen en su diana induciendo el proceso de reparación. El ADN donador introducido contiene la secuencia correcta necesaria

para la expresión del gen, un cassette de expresión de eGFP y todo ello flanqueado por regiones de homología con el locus diana (Figura 4, arriba). En aquellas CHPs donde se promueve la reparación por la vía de la recombinación homóloga (que es una minoría de ellas), estas células utilizan el ADN donador para reparar el daño y se consigue modificar el locus tal y como aparece en la figura 4. La presencia del cassette de expresión de GFP no solo permite determinar de una manera sencilla el porcentaje de células corregidas, sino también permite separar las poblaciones editadas de las no editadas mediante aislamiento de las células EGF+ por FACS-sorting. Con esta tecnología los autores lograron reconstituir la expresión normal del gen IL2R γ , en un 3 % de las CHPs de pacientes con la inmunodeficiencia severa combinada ligada al cromosoma X (SCID-X1)³⁶. Gracias a la ventaja selectiva de las células reparadas, esta eficiencia podría ser suficiente para lanzar un ensayo clínico en un futuro próximo.

Edición génica in vivo: Hemofilia

Una de las estrategias *in vivo* más prometedoras investiga la utilización de las NEs para restaurar la expresión de FIX en pacientes con hemofilia. En esta línea de investigación, el grupo de Katherine High inoculó intraperitonealmente vectores adenoasociados (AAV) para hacer llegar las ZFNs y un ADN donador (conteniendo el gen del Factor IX correcto) al hígado de ratones modelo de hemofilia³⁸. La idea de trabajo es la siguiente: -1- Los AAV (ZFNs) y AAV (donador) se inoculan intraperitonealmente, pasan a sangre y de aquí se distribuyen por todo el organismo con una preferencia de entrada en los hepatocitos, debido a su tropismo natural. 2-

Figura 4. Estrategia utilizada para la restauración de la expresión del gen IL2R γ .



El esquema ilustra lo que ocurre en las células diana una vez que las ZFNs y el ADN donador han entrado en el núcleo de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de pacientes deficientes para IL2R γ . El ADN donador, suministrado por vectores lentivirales deficientes para integración (IDLVs) está esquematizado en la parte superior de la figura. Contiene dos regiones de homología con el locus diana (en rojo). En la zona central del ADN donador se encuentra el fragmento de ADN que se va a insertar de nuevo en la región seleccionada. En este caso se introdujo el cDNA del gen IL2R γ y un promotor PGK que dirige la expresión de la proteína verde de fluorescente. Tras el corte con las ZFNs en el exón 5 del locus IL2R γ , el proceso de reparación por recombinación homóloga generará un nuevo genoma en la CPH conteniendo la información que se representa en la parte baja de la figura. Tras el proceso de edición, estas células y toda su progenie serán capaces de expresar IL2R γ además de GFP, que se utiliza como marcador.

Una vez dentro de los hepatocitos, los AAV expresan las ZFNs y hacen llegar el ADN donador al núcleo celular. -3- Las ZFN cortan el gen IX que está mutado en estas células. -4- El ADN donador es utilizado entonces para reparar el daño producido por las ZFNs mediante RH produciéndose la corrección de la mutación y la expresión de FIX. Con esta estrategia los autores consiguieron reparar 1-3 % de las células hepáticas y un 2-3 % de los niveles normales de FIX en sangre, demostrando el potencial de la estrategia³⁸.

EDICIÓN GÉNICA MEDIANTE EL SISTEMA CRISPR/Cas9

A pesar de que las meganucleasas, las ZFNs y las TALENs fueron descritas con anterioridad, es el sistema CRISPR el que ha revolucionado recientemente el campo de la edición génica gracias a su flexibilidad, reducido coste y facilidad de diseño. Existen ya evidencias del potencial terapéutico de este sistema en modelos animales de tirosinemia hereditario³⁹, Duchenne muscular dystrophy (DMD)⁴⁰, hipercolesterolemia⁴¹, cáncer asociados a virus⁴², así como en modelos celulares humanos de fibrosis cística⁴³, β -talasemia⁴⁴,

DMD²⁸ y SIDA⁴⁵. Las estrategias utilizadas en las diferentes patologías van desde la generación de mutaciones mediante NHEJ en genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad (cáncer asociados a virus, hipercolesterolemia y SIDA) hasta la reparación mediante recombinación homóloga del gen mutado (tirosinemia, DMD, β -talasemia y fibrosis cística). Estos trabajos demuestran el gran potencial de una tecnología desarrollada hace solo dos años. Sin embargo, existen todavía varios aspectos que requieren ser optimizados y/o estudiados en profundidad antes de que la edición génica mediante CRISPR pueda utilizarse como herramienta terapéutica en clínica. Los dos aspectos más críticos son la eficiencia y la seguridad. Diferentes células diana tienen diferentes grados de permisividad a la modificación genética (eficiencia), así como diferentes sensibilidades a transformación celular debido a la genotoxicidad de los diferentes sistemas (seguridad).

Agradecimientos

El grupo está financiado por la Fundación Progreso y Salud- Consejería de Salud- Junta de Andalucía. El grupo recibe apoyo del Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través de los proyectos PI12/01097, P09-CTS-04532, PI-57069, PI-0001/2009 y Red de Terapia Celular (TerCel: RD12/0019/0006) (F.M.) y el proyecto PI-0160/2012 (K.B.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin F. Gene Therapy-Tools and Potential Applications. Rijeka: InTech, Open Access 2013.
2. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. (2013) Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 341: 1233-1238.
3. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 288: 669-672.
4. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. (2014) Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371: 1507-1517.
5. Ajith TA. (2015) Strategies used in the clinical trials of gene therapy for cancer. *J Exp Ther Oncol* 11: 33-39.
6. Herrera-Carrillo E, Berkhout B. (2015) Gene therapy strategies to block HIV-1 replication by RNA interference. *Adv Exp Med Biol* 848: 71-95.
7. Dey R, Pillai B. (2015) Cell-based gene therapy against HIV. *Gene Ther* 22: 851-855.
8. Bloom K, Ely A, Arbutnot P. (2015) Recent advances in use of gene therapy to treat hepatitis B virus infection. *Adv Exp Med Biol* 848: 31-49.

9. Shannon KM, Fraint A. (2015) Therapeutic advances in Huntington's Disease. *Mov Disord* 30: 1539-1546.
10. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. (2003) LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302: 415-419.
11. Lehrman S. (1999) Virus treatment questioned after gene therapy death. *Nature* 401: 517-518.
12. Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A. (2014) Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14: 527-534.
13. Wagemaker G. (2014) Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in inherited metabolic disorders. *Hum Gene Ther* 25: 862-865.
14. Selot RS, Hareendran S, Jayandharan GR. (2014) Developing immunologically inert adeno-associated virus (AAV) vectors for gene therapy: possibilities and limitations. *Curr Pharm Biotechnol* 14: 1072-1082.
15. Williams DA, Thrasher AJ. (2014) Concise review: lessons learned from clinical trials of gene therapy in monogenic immunodeficiency diseases. *Stem Cells Transl Med* 3: 636-642.
16. Cesana D, Ranzani M, Volpin M, Bartholomae C, Duros C, Artus A, et al. (2014) Uncovering and dissecting the genotoxicity of self-inactivating lentiviral vectors in vivo. *Mol Ther* 22: 774-785.
17. Cox DB, Platt RJ, Zhang F. (2015) Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med* 21: 121-131.
18. Urnov FD, Rebar EJ, Holmes MC, Zhang HS, Gregory PD. (2010) Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet* 11: 636-646.
19. Doudna JA, Charpentier E. (2014) Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346: 1258096.
20. Silva G, Poirot L, Galetto R, Smith J, Montoya G, Duchateau P, et al. (2010) Meganucleases and other tools for targeted genome engineering: perspectives and challenges for gene therapy. *Curr Gene Ther* 11: 11-27.
21. Smith J, Grizot S, Amould S, Duclert A, Epinat JC, Chames P, et al. (2006) A combinatorial approach to create artificial homing endonucleases cleaving chosen sequences. *Nucleic Acids Res* 34: e149.
22. Munoz IG, Prieto J, Subramanian S, Coloma J, Redondo P, Villate M, et al. (2011) Molecular basis of engineered meganuclease targeting of the endogenous human RAG1 locus. *Nucleic Acids Res* 39: 729-743.
23. Porteus MH, Carroll D. (2005) Gene targeting using zinc finger nucleases. *Nat Biotechnol* 23: 967-973.
24. Miller JC, Holmes MC, Wang J, Guschin DY, Lee YL, Rupniewski I, et al. (2007) An improved zinc-finger nuclease architecture for highly specific genome editing. *Nat Biotechnol* 25: 778-785.
25. Maeder ML, Thibodeau-Beganny S, Osiaik A, Wright DA, Anthony RM, Eichlinger M, et al. (2008) Rapid "open-source" engineering of customized zinc-finger nucleases for highly efficient gene modification. *Mol Cell* 31: 294-301.
26. Cermak T, Doyle EL, Christian M, Wang L, Zhang Y, Schmidt C, et al. (2011) Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting. *Nucleic Acids Res* 39: e82.
27. Hockemeyer D, Wang H, Kiani S, Lai CS, Gao Q, Cassady JP, et al. (2011) Genetic engineering of human pluripotent cells using TALE nucleases. *Nat Biotechnol* 29: 731-734.
28. Li HL, Fujimoto N, Sasakawa N, Shirai S, Ohkame T, Sakuma T, et al. (2015) Precise correction of the dystrophin gene in duchenne muscular dystrophy patient induced pluripotent stem cells by TALEN and CRISPR-Cas9. *Stem Cell Reports* 4: 143-154.
29. Mojica FJ, Diez-Villasenor C, Soria E, Juez G. (2000) Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol Microbiol* 36: 244-246.
30. Makarova KS, Aravind L, Grishin NV, Rogozin IB, Koonin EV. (2002) A DNA repair system specific for thermophilic Archaea and bacteria predicted by genomic context analysis. *Nucleic Acids Res* 30: 482-496.
31. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. (2012) A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337: 816-821.
32. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. (2009) Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360: 692-698.
33. Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, et al. (2014) Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 370: 901-910.
34. Naldini L. (2011) Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet* 12: 301-315.
35. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. (2013) Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 341: 1233151.
36. Genovese P, Schirolli G, Escobar G, Di Tomaso T, Firrito C, Calabria A, et al. (2014) Targeted genome editing in human repopulating haematopoietic stem cells. *Nature* 510: 235-240.
37. Lombardo A, Genovese P, Beausejour CM, Colleoni S, Lee YL, Kim KA, et al. (2007) Gene editing in human stem cells using zinc finger nucleases and integrase-defective lentiviral vector delivery. *Nat Biotechnol* 25: 1298-1306.
38. Li H, Haurigot V, Doyon Y, Li T, Wong SY, Bhagwat AS, et al. (2011) In vivo genome editing restores haemostasis in a mouse model of haemophilia. *Nature*.
39. Yin H, Xue W, Chen S, Bogorad RL, Benedetti E, Grompe M, et al. (2014) Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotechnol* 32: 551-553.
40. Long C, McAnally JR, Shelton JM, Mireault AA, Bassel-Duby R, Olson EN. (2014) Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. *Science* 345: 1184-1188.
41. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. (2014) Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res* 115: 488-492.
42. Wang J, Quake SR. (2014) RNA-guided endonuclease provides a therapeutic strategy to cure latent herpesviridae infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 13157-13162.
43. Schwank G, Koo BK, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, Demircan T, et al. (2013) Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell* 13: 653-658.
44. Xie F, Ye L, Chang JC, Beyer AI, Wang J, Muench MO, et al. (2014) Seamless gene correction of beta-thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. *Genome Res* 24: 1526-1533.
45. Liao HK, Gu Y, Diaz A, Marlett J, Takahashi Y, Li M, et al. (2015) Use of the CRISPR/Cas9 system as an intracellular defense against HIV-1 infection in human cells. *Nat Commun* 6: 6413.



Francisco José García Hernández
María Jesús Castillo Palma
Rocío Garrido Rasco

Servicio de Medicina Interna
(Hospital Universitario Virgen del Rocío).
Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis
e Hipertensión Pulmonar). Sevilla.

LUPUS NEONATAL

INTRODUCCIÓN

El lupus neonatal (LN) se describió en 1954 en un recién nacido (RN) con lesiones cutáneas similares a las del lupus eritematoso discoide (LED) que desaparecieron espontáneamente al 5º mes. Su madre desarrolló lupus eritematoso sistémico (LES) 11 meses después¹. En 1970, se publicaron varios casos de bloqueo cardíaco congénito (BCC) en hijos de diagnosticadas de alguna enfermedad autoinmune sistémica (EAS) en las que se detectó la presencia de anticuerpos dirigidos contra las ribonucleoproteínas Ro/SS-A y La/SSB².

EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia es de 1 de cada 12 500 RNs (posiblemente algo mayor, ya que algunas de sus manifestaciones son transitorias y pueden pasar desapercibidas o relacionarse con otras propias del período neonatal y un número considerable de afectados mueren antes de nacer)³. Predomina en el sexo femenino (65%) sobre todo en casos con afectación cutánea (2:1)⁴. El 50% de las madres no tiene manifestaciones clínicas propias de EAS al documentarse el LN en el RN5. La presencia de autoanticuerpos se detecta en ellas tras el nacimiento del RN o a lo largo de los años (algunas evolucionan a una enfermedad clínica establecida, con más frecuencia síndrome de Sjögren [SS] que LES). En el resto, los diagnósticos más frecuentes son LES, SS o enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC); con menos frecuencia artritis reumatoide (AR).

ETIOPATOGENIA

El LN se debe al paso trasplacentario de anticuerpos maternos de clase IgG, la mayoría de ellos con especificidad anti-Ro/SSA, infrecuentemente anti-La/SSB y rara vez anti-U1RNP, solos o combinados⁶. Su presencia no es suficiente para inducirlo; sólo se detecta en 1-7,5% de RNs de madres con dichos anticuerpos⁷ y hay casos de gemelos, dicigóticos o univitelinos en los que sólo uno sufrió BCC asociado a LN. Es necesaria la concurrencia de otros factores: genéticos, ambien-

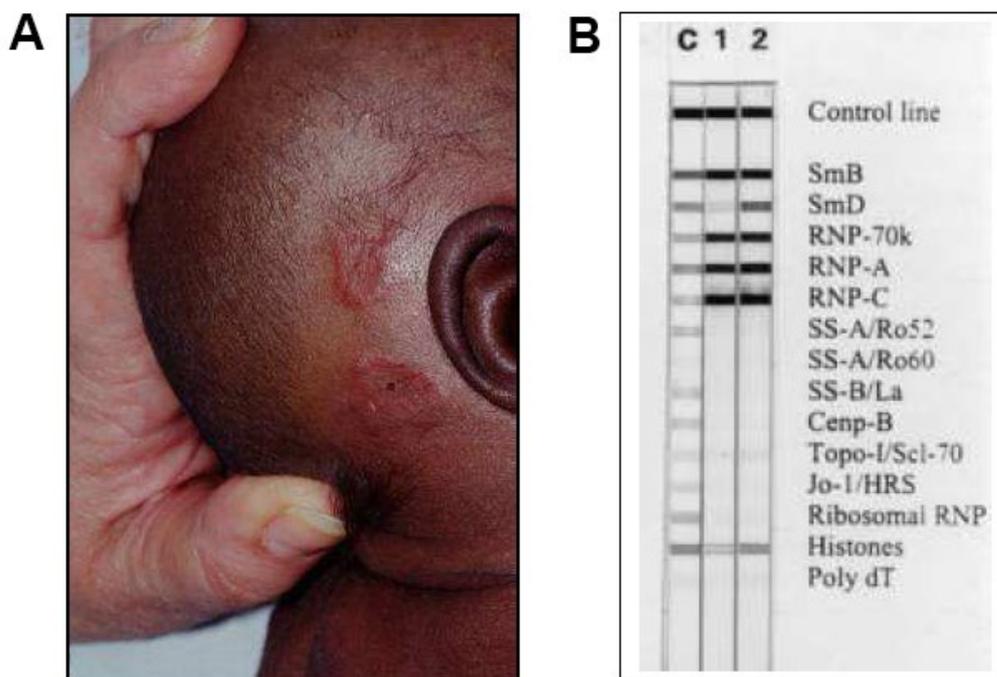
tales o de otro tipo. Entre los primeros, se sugiere la participación de alelos HLA de clase II, especialmente en casos de afectación cutánea. En el lupus cutáneo subagudo (LCS) existe una hipersensibilidad de los queratinocitos a la luz ultravioleta, debida a mayor expresión del haplotipo TNF α -308A que da lugar a mayor producción de TNF α . En RNs de madres con anticuerpos anti-Ro/La, con afectación cutánea, hay una mayor expresión de los alelos TNF α -308A, HLA-DRQB1*02 y HLA-DRB1*03 que en los sanos o con afectación cardíaca (mientras que HLA-DRB1*13 y HLA-Cw*06 confieren protección)⁸; y, en las de niños con BCC, mayores títulos de dichos anticuerpos y predomina la variante anti-Ro52⁹. La mayor frecuencia de BCC asociada a madres con SS que con LES u otras EAS, es explicable por títulos más elevados de anticuerpos anti-Ro52 en ellas. Hay mayor incidencia de BCC si ambos, anti-Ro y anti-La, son positivos que cuando solo lo es uno de ellos. Los anticuerpos anti-U1RNP están más relacionados con manifestaciones cutáneas, incluso en ausencia de otros tipos¹⁰ (Figura. 1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según Las principales manifestaciones clínicas del LN son la cutánea, hepática, hematológica y cardíaca. Son transitorias, y desaparecen dentro de los primeros 6-8 meses de vida una vez que los autoanticuerpos se eliminan del plasma del niño, excepto la afectación cardíaca, que persiste por lo general el resto de la vida y se asocia con importante morbilidad y mortalidad. Alrededor del 50% de los casos tiene lesiones cutáneas, y el otro 50%, afección cardíaca. Sólo en 10% son coincidentes¹¹. Las hepáticas y hematológicas son menos frecuentes.

a) Lesiones cutáneas: suelen aparecer en las primeras semanas y persisten unas 174, tras la exposición a la luz solar o la fototerapia para el tratamiento de la ictericia neonatal, aunque existen casos de afección congénita¹². Predominan en el sexo femenino (2:1 y hasta 3:1) lo que se atribuye a la influencia de los estrógenos en la expresión de las proteínas Ro y La en la membrana de los queratinocitos¹³. Consisten en pápulas y placas anulares eritematosas, semejantes a las

Figura 1.



de LD o LCS, de crecimiento centrifugo, descamativas, centro claro y bordes sobreelevados. Predominan en áreas fotoexpuestas, preferentemente periorbitaria (“ojos de buho”), aunque pueden afectar al tronco y extremidades¹¹ (Figura 2). También pueden aparecer telangiectasias, semejantes a cutis marmorata telangiectásica congénita. Hay que diferenciarlas de otros procesos dermatológicos del RN. Como en el LCS, existe vacuolización de la capa basal y un infiltrado mononuclear intersticial, perivascular y perianexial en la dermis superficial, sin afectación de anejos y con ausencia de fibrosis¹¹. La inmunofluorescencia directa es positiva (IgG y/o IgM) en 50% de casos en la membrana basal¹⁴. La biopsia cutánea puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico. El LN cutáneo no precisa más tratamiento que evitar la exposición solar⁵. La posibilidad de evolución a LES, aunque hay casos publicados, es muy improbable.

b) Alteraciones hepatobiliares: ocurren en 15-5% de casos, habitualmente infradiagnosticadas dada la alta frecuencia de ictericia en RNs (hiperbilirrubinemia no conjugada fisiológica o insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] en casos de LN con afectación cardíaca)^{15, 16}. Su espectro clínico va desde simple colestasis o leve aumento de transaminasas (las formas más frecuentes y de mejor pronóstico) a fallo hepático fulminante, durante la gestación o en el período neonatal¹⁶.

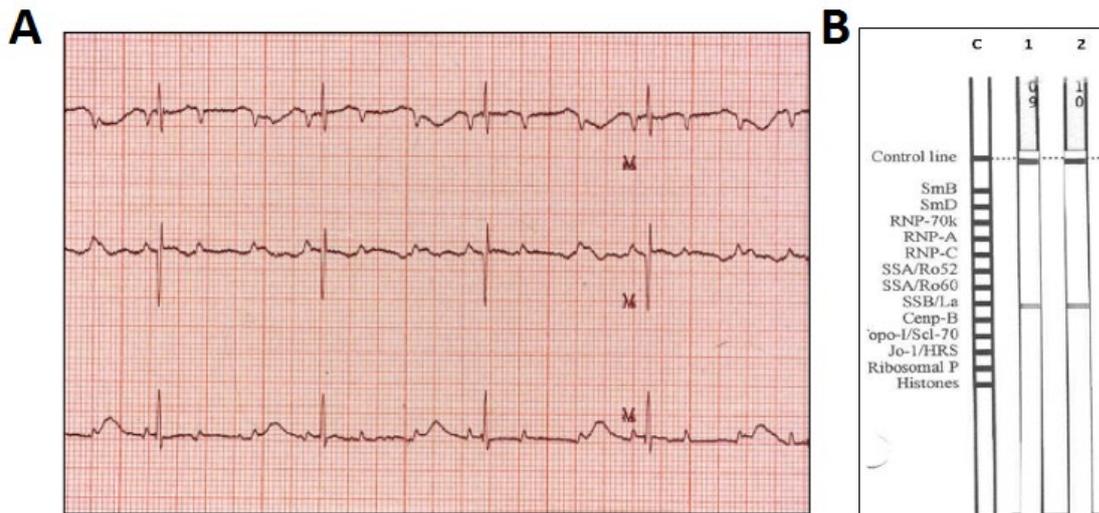
c) Alteraciones hematológicas: se producen en 10% de casos¹⁷; también infradiagnosticadas ya que muchos casos son asintomáticos y pasan desapercibidos²². La más frecuente es la trombocitopenia, aunque tam-

bién existen casos de anemia, neutropenia y pancitopenia²². Los anticuerpos anti-Ro/La reaccionan con antígenos de la superficie de las células hematológicas, produciendo su lisis y consiguiente citopenia. Aunque en algunos casos de madres con LES se detectan anticuerpos antiplaquetarios, es muy raro encontrarlos en el RN y que la trombocitopenia esté relacionada con ellos y no con un verdadero LN. La mayoría de los casos son asintomáticos. La clínica más frecuentes depende de defectos de coagulación (petequias, púrpura y/o equimosis) o infecciones asociadas a la neutropenia. En general responden con bajas dosis de glucocorticoi-

Figura 2.



Figura 3.



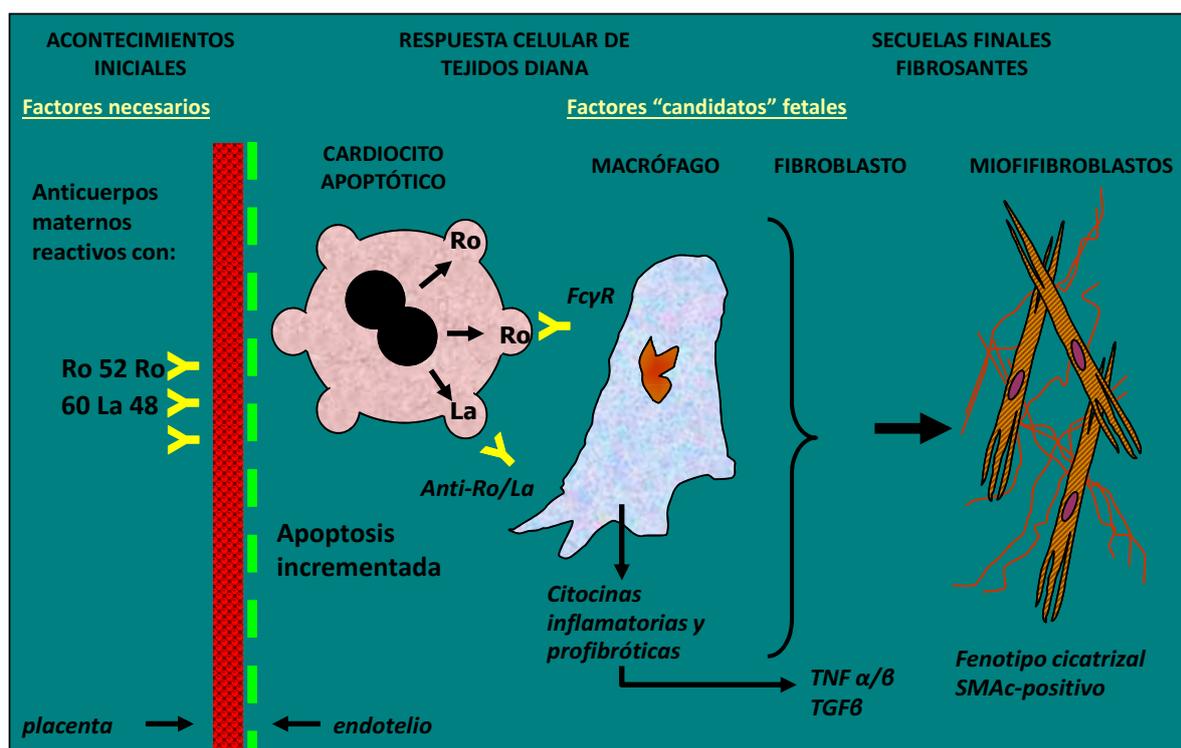
des (GCC) y/o gammaglobulinas intravenosas (GGIV) aunque son transitorias y desaparecen tras el aclaramiento de anticuerpos maternos.

d) Manifestaciones neurológicas: se han publicado casos aislados y pequeñas series de paraparesia espástica, mielopatía, anomalías asintomáticas en neuroimagen, vasculopatía e hidrocefalia en las que no queda claro si se trata de coincidencia o manifestaciones del LN¹¹.

e) Afectación cardíaca: ocurre en 35-50% de casos¹⁸, sin diferencias en cuanto a sexos, al contrario que en la afectación cutánea. El BCC completo (BCCC) es la más frecuente, más grave, y principal causa de morbimortalidad del LN. Se produce habitualmente entre las semanas 16 y 24 de gestación, cuando se inicia el paso trasplacentario de inmunoglobulinas maternas y el sistema de conducción cardíaca alcanza su madurez funcional con la expresión de los antígenos específicos¹⁹ (Figura 3). El riesgo de que una madre con anticuerpos anti-Ro tenga un hijo con BCC es sólo del 1 al 2%²⁰, ya que en su etiopatogenia intervienen otros muchos factores, la mayoría desconocidos (se ha comprobado discordancia en gemelos univitelinos, afectos sólo uno de los dos de BCC), pero llega al 5% cuando además tienen anticuerpos anti-La/SSB; el de recurrencia en posteriores embarazos (incluso aunque el previo fuera un LN cutáneo) asciende a 20-30%^{19, 20, 21} y no se relaciona con el estado de salud materno ni con la gravedad de la enfermedad del primer hijo afecto. Los anticuerpos dirigidos frente a la proteína Ro52 Kd están presentes en más del 85% de las madres de pacientes nacidos con BCC (con mayor frecuencia que en madres con hijos sanos)^{22, 23}. Los anticuerpos anti-Ro60 Kd y anti-La48 Kd no se detectaron en todas las madres, aunque fueron más frecuente y sus niveles más altos en las de niños con BCC que en las de niños sanos²³. Hay, por tanto, una fuerte asociación

entre BCC y los anticuerpos dirigidos frente a la proteína Ro52 Kd, mientras que los otros dos subtipos no son absolutamente necesarios²⁴. Los anticuerpos anti-Ro52 Kd inductores de BCC son, concretamente, aquellos con especificidad frente al péptido p200 (200-239) del extremo terminal de la proteína Ro52 Kd, localizada en el interior del miocardiocito fetal, que actúa como antígeno específico²². Estos anticuerpos, tras la unión con los receptores de la membrana de miocardiocitos fetales, producen una disregulación de la oscilación del Ca²⁺, a través de los canales de Ca tipo "L" con el consiguiente aumento de su concentración intracelular, lo que disminuye su contractilidad y desencadena su muerte por apoptosis²⁵ (Figura 4). La respuesta inflamatoria se desencadenaría mediante opsonización de las células apoptóticas por parte de los macrófagos a través de sus receptores Fcγ, lo que produce la liberación de una serie de citoquinas inflamatorias, TNFα y TNFβ, responsables de la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos^{24, 26, 27}. Los miofibroblastos con fenotipo SMAc son responsables de la fibrosis del nodo auriculoventricular y, en menor medida, del Haz de His²⁸. La inflamación, fibrosis y calcificación de los tejidos de conducción, dan lugar a los distintos grados de bloqueo auriculoventricular (BAV)²⁴. A diferencia de otras manifestaciones del LN, el BCCC es persistente e irreversible. Otras manifestaciones cardíacas menos frecuentes son el BAV de 1º y 2º grado (que, si son diagnosticados y tratados precozmente pueden ser reversibles), el síndrome de QT largo (aislado o asociado a BCC; puede determinar arritmias ventriculares malignas y muerte súbita) y la bradicardia sinusal. La relación de las dos últimas con la presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La no está clara. Las manifestaciones clínicas de BCC son muy variadas y dependen fundamentalmente de la edad de presentación. El hallazgo más característico del diagnóstico intraútero es la bradicardia fetal persistente (45-60 l/m) detectada mediante ecografía de

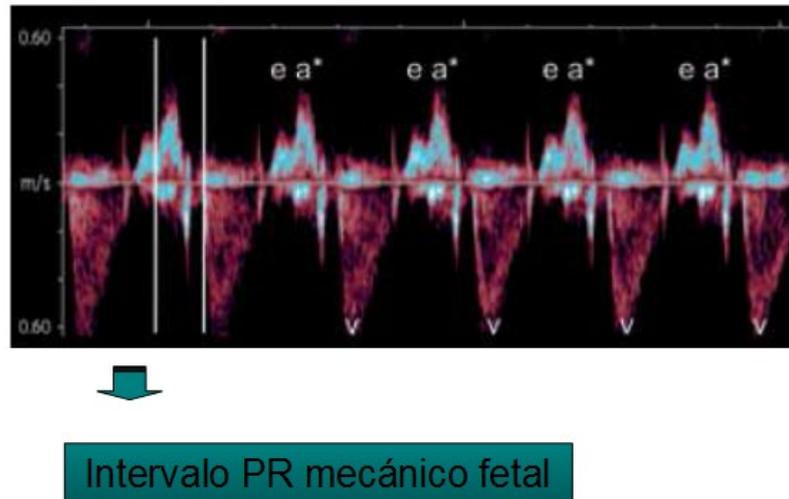
Figura 4.



rutina. La bradicardia fetal persistente puede dar lugar a ICC o hidrops fetal con ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, polihidroamnios, fibroelastosis endocárdica (FEEC) e incluso muerte fetal²⁹. Se han identificado defectos cardíacos menores en 42% de casos³⁰: comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, ductus arterial persistente, estenosis pulmonar, alteraciones en la válvula mitral y ventrículo derecho hipoplásico. La ecocardiografía fetal (ECGF) es la técnica no invasiva más útil en la detección, diagnóstico y seguimiento de las alteraciones en la conducción cardíaca. En modo-M se obtiene una imagen bidimensional de la contracción auriculoventricular que facilita deducir la actividad eléctrica cardíaca; sin embargo no permite hacer un diagnóstico precoz y distinguir grados menores de bloqueo. La ECG con Doppler detecta con mayor precisión el BCC, incluso en fases precoces (a partir de la semana 16, cuando existe mayor vulnerabilidad del tejido cardíaco y el BCC es aún potencialmente reversible)^{31, 33}, mediante medición del “intervalo PR mecánico” (normal <150 msec. ± 3DE) tiempo que transcurre desde el inicio de la contracción auricular (onda A), hasta el inicio de la ventricular (onda V)^{32, 33}. Es una técnica simple, fácil de realizar y con elevada reproductibilidad (Figura 5). Otras técnicas útiles son el electrocardiograma fetal, el magnetocardiograma y el cinetocardiograma. En el BCC diagnosticado en período neonatal, el hallazgo más característico es la bradicardia persistente (frecuencia auricular en torno a 150 l/m y ventricular menor de 50 l/m). Permiten sospecharlo la ingurgitación yugular u otros signos de ICC o alteraciones en la auscultación, como el aumento

de intensidad del primer ruido o un soplo intermitente. En el electrocardiograma son característicos los complejos QRS estrechos (por escape nodal o ritmo ectópico). Algunos casos de BAV de 1° o 2° grado, en el nacimiento, progresan a BCCC. Otros, diagnosticados después de la infancia, son en su mayoría BCCs intermitentes que luego se hacen persistentes, o BCCC con frecuencia ventricular en límite inferior de la normalidad, por lo que son asintomáticos y pasan desapercibidos³⁵. Algunos de estos pacientes presentan tolerancia reducida al ejercicio, cuadros presíncopales/síncopales o muerte súbita. El BCC tiene una elevada morbilidad (50-70% de casos necesita marcapasos [MP] permanente) y una elevada mortalidad (20-30%)^{19, 28, 36}. Las principales causas de mortalidad precoz es la ICC secundaria a miocardiopatía dilatada (MCD) y la FEEC^{30, 36}. Otros de sus predictores son, el hidrops, frecuencia cardíaca fetal mantenida <55 l/m y edad gestacional en el momento del nacimiento menor de 34 semanas^{19, 29, 36}. La mortalidad es mayor en el primer año de vida (>35%) y sigue siendo considerable dentro de los 4 siguientes. La implantación de MP se produce en su mayoría en el período neonatal (más del 50% en los primeros 9 días de vida)¹⁹, pero también en casos diagnosticados en edad adulta, y que están asintomáticos, por el alto riesgo que tienen de muerte súbita. Las principales indicaciones de implantación (Tabla 1) son una frecuencia ventricular inferior a 50 l/m, especialmente asociada a escasa o nula respuesta al ejercicio, intervalo QT prolongado, complejos QRS ensanchados y signos o síntomas de ICC³⁷. En los pacientes que inicialmente no lo precisan, se produce una dila-

Figura 5.



tación ventricular progresiva compensadora del bajo gasto cardíaco (consecuencia de la bradicardia), que da lugar al desarrollo de una MCD (10-15% de casos) que precisará tratamiento médico mantenido^{29, 38, 39}. El pronóstico del BCC mejora tras la implantación del MP. Sin embargo, la dependencia del mismo también entraña una importante morbilidad (disfunción ventricular izquierda, secundaria a asincronía de contracción entre los ventrículos y/o dilatación del ventrículo izquierdo con hipertrofia asimétrica) lo que favorece la aparición de ICC tras varios años desde la implantación^{39, 40}.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico del BCC entraña muchos problemas no resueltos a pesar de la alta morbilidad y mortalidad que conlleva. Por ser infrecuente, solo disponemos de series cortas con experiencias limitadas con determinados fármacos. Una vez diagnosticado el BC intraútero, las posibilidades de respuesta al tratamiento son mínimas, especialmente cuando se trata de un BCCC, considerado irreversible una vez establecido^{41, 42}. No hay ningún caso publicado en la literatura que demuestre respuesta al tratamiento en esta situación. En estos casos, se propone la administración materna de fármacos cronotrópicos y/o inotrópicos, con el objetivo de aumentar la frecuencia cardíaca fetal y evitar o retrasar los signos de ICC⁴³: ritodrine, isoprenalina o salbutamol. Este último (10 mg/8 horas), el de elección, es efectivo en el control de la bradicardia y de los síntomas de ICC, la ascitis o el edema cutáneo hasta el nacimiento, pero sin que se consiga reversión del BC⁴⁴. En casos de disfunción ventricular u otros signos de mal pronóstico, se recomienda añadir GCCs. Emplearlos también en todos los casos de BCCC, es discutible ya que no están exentos de efectos secundarios (intoleran-

cia hidrocarbonada materna, infecciones, oligohidroamnios, insuficiencia adrenal, retraso en el crecimiento fetal, abortos, pérdidas fetales y trastornos a largo plazo del desarrollo psicomotor en el niño) por lo que deben restringirse a casos con mal pronóstico²¹. En los casos de BCC incompleto (primer o segundo grado), con tratamiento inmunosupresor, iniciado intraútero de forma precoz, se puede conseguir la reversión a ritmo sinusal. Con dicho tratamiento se puede conseguir disminuir los niveles plasmáticos de anticuerpos maternos y su paso trasplacentario con atenuación del proceso inflamatorio intracardíaco. Los agentes más utilizados son los GCC y la azatioprina. No todos los GCC son igual de eficaces⁴². Los fluorados, como betametasona (BMS) y dexametasona (DXM), al contrario de lo que ocurre con prednisona, no se metabolizan por la hidroxilasa placentaria y alcanzan buenos niveles en el feto^{42, 45, 46}. Con ambos se puede conseguir una reversión en algunos casos, y producen mejoría hemodinámica en casos de ICC y miocarditis fetal. Aunque de igual eficacia, la BMS tiene menos riesgo de producir distrés respiratorio postnatal e influye menos que la DXM en el ulterior desarrollo neurológico. El objetivo ideal sería prevenir el desarrollo del BCC, mediante el tratamiento de mujeres embarazadas de alto riesgo (anti-Ro y/o anti-La positivos con antecedente de un hijo con BCC)²¹. Teniendo en cuenta que el período de máximo riesgo para que se produzca un BCC comienza en la semana 16 de gestación, este tratamiento debe instaurarse con anterioridad para conseguir una disminución de los niveles plasmáticos de anticuerpos maternos tal que se reduzca su paso trasplacentario. Sin embargo, los GCC no han resultado útiles en tratamiento preventivo de mujeres de riesgo^{24, 41, 46}. En los últimos años se han propuesto, con este fin, la plasmaféresis y la GGIV. En modelos animales, con la administración de GGIV, disminuyó la transferencia trasplacentaria de anticuerpos y su depósito en los tejidos cardíacos⁴⁷. En algunos trabajos sobre series cortas en humanos, se sugiere

Tabla 1. Recomendaciones para la implantación de marcapasos en niños (Epstein et al³⁷)

Clase I	Bloqueo AV de 3º gr. ó de 2º gr. avanzado que cursen con:	Bradicardia sintomática. Disfunción ventricular. Bajo gasto cardíaco.	Nivel de evidencia C
	Bloqueo AV de 3º gr. congénito con:	Ritmo de escape ventricular con QRS ancho. Extrasístoles ventriculares complejas. Disfunción ventricular.	Nivel de evidencia B
	Bloqueo AV de 3º gr. congénito en un lactante (<1 año) si:	FC ventricular <55 l.p.m. ó FC ventricular <70 l.p.m. si tiene cardiopatía congénita.	Nivel de evidencia C
	Enfermedad del nódulo sinusal con síntomas explicables por bradicardia inapropiada para su edad.		Nivel de evidencia B
	Bloqueo AV de 2º gr. avanzado ó 3º gr postoperatorio que persiste al menos 7 días tras cirugía.		Nivel de evidencia B
Clase II A	Bloqueo AV de 3º gr. >1 año de vida con:	FC media <50 l.p.m. Pausas en la frecuencia ventricular 2 ó 3 veces la longitud del ciclo bifásico. Sintomático.	Nivel de evidencia B
	Enfermedades cardíacas congénitas y bradicardia sinusal para prevenir episodios recurrentes de taquicardias de reentrada intraatrial.		
	Enfermedad cardíaca congénita compleja con bradicardia sinusal con:	Frecuencia < 40 l.p.m. Pausas en la frecuencia ventricular > 3 segundos.	
	Enfermedad cardíaca congénita con afectación hemodinámica por:	Bradicardia sinusal Pérdida de sincronía AV Síncopes inexplicables en paciente con antecedente de cirugía cardiovascular que tuvo un BCCC transitorio quedando con un bloqueo bifascicular residual.	
Clase II B	Bloqueo AV completo transitorio postoperatorio que revierte a RS con bloqueo bifascicular residual.		Nivel de evidencia B
	Bradicardia sinusal asintomática tras cirugía biventricular, con FC <40 l.p.m. o pausas >3 segs.		
	Bloqueo AV completo congénito en niños o adolescentes asintomáticos con aceptable frecuencia, QRS estrecho y función ventricular normal.		
Clase III	Bloqueo AV transitorio postoperatorio con recuperación de conducción normal antes de 7 días.		Nivel de evidencia B

la eficacia de este tratamiento preventivo. Sin embargo, en dos estudios prospectivos en mujeres de alto riesgo (en uno de los cuales hemos participado), el tratamiento preventivo con GGIV no redujo la incidencia de RN con BCCC en comparación con no tratadas^{48,49}. En cuanto a la plasmaféresis, sólo hay información sobre casos aislados pero parece ser útil en mujeres de alto riesgo, mediante reducción significativa (70%) de sus niveles de autoanticuerpos. Resultó útil como tratamiento de miocarditis y sus complicaciones aunque sin reversión del BCCC una vez establecido⁵⁰. Su utilización es muy limitada ya que es una técnica cara y con un consumo de tiempo considerable. El manejo óptimo de estos fetos se basa en el seguimiento estricto del bienestar fetal, con finalización del embarazo en caso de detectar signos ecográficos y/o ecocardiográficos de ICC o sufrimiento fetal agudo. El diagnóstico de BCC no condiciona una conducta obstétrica en el momento del parto, salvo en los casos anteriores, en los que se recomienda extracción urgente mediante cesárea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Cuiston CH, Schoch EP Jr. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant. Report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *Arch Derm Syphilol.* 1954; 70:782-5.
2. Weston WL, Harmon C, Peebles C, Manchester D, Franco HL, Huff JC, et al. A serological marker for neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1982; 107: 377-82.
3. Liu J, Yang Y, Lin Y, Chiang B. Clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34:265-8.
4. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr.* 2000; 137: 674-80.
5. Larralde M, Bassani M, Rodríguez M, Argüello E, Carbajosa A, Salmatón G. Lupus eritematoso neonatal: reporte de 8 casos. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3: 201-8.
6. McKinlay J, Cooke L, Cunningham B, Gibbs N. Neonatal lupus erythematosus. *JABFP* January-February 2001. Vol.14 No.1.
7. Buyon J, Kim M, Copel J, Friedman D. Anti-Ro/SSA Antibodies and Congenital Heart Block: Necessary but Not Sufficient. *Arthritis Rheum* 2001;44:1723-7.
8. Clancy RM, Backer BC, Yin X, Chang MW, Cohen SR, Lee LA, et al. Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class

- II and tumor necrosis factor α . *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(8): 2598-603.
9. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of others at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1263-73.
 10. Provost TT, Watson R, Gammon WR, Radowsky M, Harley JB, Reichlin M. The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med* 1987; 316:1135-8.
 11. Aguilera P, Vicente A, González MA, Ros J, Antón J, Velasco D. Espectro clínico del lupus eritematoso neonatal cutáneo. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(3):287-92.
 12. Cimaz R, Biggioggero M, Catelli L, Muratori S, Cambiaghi S. Ultra-violet light exposure is not a requirement for the development of cutaneous neonatal lupus. *Lupus* 2002;11:257-60.
 13. Norris DA, Lee LA. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1985; 3:20-25.
 14. Aparicio G, Garcia-Patos V, Castells A. Lupus eritematoso neonatal. *Piel* 2002;17:353-9.
 15. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003; 142:678-83.
 16. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a National Registry. *Pediatrics* 2002; 109:1-4.
 17. Wang LJ, Yang YH, Lin MI, Chiang BL, Mu SC. Neonatal lupus erythematosus with recurrent pancytopenia: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35:262-4.
 18. Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28:115-21.
 19. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
 20. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter-immunoelectrophoresis. A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
 21. Solomon DG, Rupel A, Buyon JP. Birth order and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implication for pathogenesis and family counseling. *Lupus* 2003; 12:646-7.
 22. Buyon JP, Slade SG, Reveille JD, Hamel JC, Chan EK. Autoantibody responses to the "native" 52-kDa SS-A/Ro protein in neonatal lupus syndromes, systemic lupus erythematosus, and Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152:3675-84.
 23. Salomonsson S, Dorner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M, et al. Ro/SSA serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2002;46:1233-41.
 24. Buyon J, Clancy R. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, and therapeutic approach. *Arthritis and Rheum* 2003; 33 :140-54.
 25. Salomonsson S, Sonesson S, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly binds cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *JEM* 2005; 201: 11-1.
 26. Buyon JP, Clancy RM. From antibody insult to fibrosis in neonatal lupus—the heart of the mother. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 266-70.
 27. Fadok VA, Bratton DA, Konowal A, Freed P, Westcott JY, Hanson P. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE-2 and PAF. *J Clin Invest* 1998; 101: 890-8.
 28. Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, Azar N, Miranda-Carus ME, et al. Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *J Immunol*.2002;169:2156–63.
 29. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:130-7.
 30. Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106:86-91.
 31. Glickstein JS, Buyon J, Friedman D. Pulsed doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *Am J Cardiol* 2000;86:236-9.
 32. Sonesson S. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks. *Scand J Immunol* 2010;72:205-12.
 33. Glickstein J, Buyon J, Kim M, Friedman D, and the PRIDE investigators. The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19:31-4.
 34. Askanase AD, Friedman DM, Copel J. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002;11:145-9.
 35. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A, McNamara DG. Diagnosis, management, an long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982; 69: 728-33.
 36. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multiracial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927-35.
 37. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. Guidelines for implantation of pacemakers in children. *Circulation* 2008;117:e350-408.
 38. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1129-34.
 39. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238-42.
 40. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, Gabauer Ra. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:470-4.
 41. Buyon J, Waltuck J, Kleinman C, Copel J. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995; 4:116-21.
 42. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 2335-45.
 43. Harris JP, Alexson CG, Manning JA, Thompson HO. Medical therapy for the hydropic fetus with congenital complete atrioventricular block. *Am J Perinatol* 1993;10: 217-9.
 44. Groves A, Allan L, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; 92:3394-6.
 45. Bierman FZ, Baxi L, Jaffe I, Driscoll J. Fetal hydrops and congenital complete heart block: response to maternal steroid therapy. *J Pediatr* 1988; 112:646-8.
 46. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1010-2.
 47. Tran HB, Cavill D, Buyon JP, Gordon TP. Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kaaja and Julkunen. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 337-8.
 48. Pisoni CN, Brucato A, Ruffati A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1147-52.
 49. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62:1138-46.
 50. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus: experience in a mother with a predominance of SS-B(La) antibodies. *Arthritis Rheum* 1987; 30:44-

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS RESULTADOS DEL EMBARAZO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. *Ann Intern Med* 2015; 163:153-63.

El objetivo de este estudio fue la identificación de los factores pronósticos de resultados adversos de pacientes gestantes (RAG) con lupus eritematoso sistémico (LES), que cumplieran al menos 4 criterios ACR de clasificación de la enfermedad, inactivo o con actividad estable. El diseño del estudio fue de una cohorte prospectiva y multicéntrica (8 centros en USA y 1 en Canadá). Entre septiembre del 2003 y diciembre del 2012, se incluyeron 385 pacientes consecutivas, gestantes con LES, a partir de la 12^o semana de gestación, de las que el 49% fueron blancas no-hispanas y 31% tenían antecedentes de nefritis lúpica. Ninguna paciente se incluyó en un segundo embarazo. Como criterios de exclusión se consideró la presencia de un cociente proteína/creatinina en orina ≥ 1000 mg/g, niveles de creatinina sérica $>1,2$ mg%, tratamiento con prednisona >20 mg/día y embarazo múltiple. Las variables resultado (RAG) que se consideraron fueron, muerte fetal (sucedida tras 20 semanas de gestación) o muerte neonatal (sucedida en los primeros 28 días desde el nacimiento), parto prematuro (anterior a las 36 semanas) debido a insuficiencia placentaria, hipertensión o preeclampsia y bajo peso para la edad gestacional

del neonato ($<$ percentil 5^o). La actividad de la enfermedad se cuantificó mediante SLE pregnancy disease activity index (que excluye factores fisiológicos relacionados con la gestación que pudieran relacionarse con la actividad del LES) y PGA (evaluación del médico); en el desarrollo del estudio se entrenó a los clínicos participantes en la cumplimentación de los instrumentos de medición de actividad, obteniéndose razonables cifras de fiabilidad para sus evaluaciones. Se produjeron RAGs en el 19,0% (IC95%, 15,2% a 23,2%) de los embarazos: muerte fetal en 4%, muerte neonatal en 1%, parto prematuro en 9% y bajo peso en 10% de las gestaciones, respectivamente. Se presentaron brotes graves (definidos de forma similar al SELENA-SLEDAI, pero con SLEPAI) durante el segundo y tercer trimestre en 2,5% y 3,0% pacientes, respectivamente. Los factores pronósticos basales determinantes de los RAGs incluyeron, presencia de anticoagulante lúpico (AL) (OR 8,32 [IC 3,59 a 19,26]), uso de medicación hipotensora (OR 7,05 [IC 3,05 a 16,31]), puntuación PGA >1 (OR 4,02 [IC 1,84 a 8,82]), y trombocitopenia (OR 1,33 [IC 1,09 a 1,63] para cifras $<50 \times 10^9$ células/L). Las mujeres de raza blanca no-hispanas tenían menos riesgo de RAGs (OR 0,45 [IC 0,24 a 0,84]). También fueron predictores de RAGs, la existencia de brotes durante el embarazo en la madre, mayor actividad de la enfermedad y menor incremento de C3 al final de la gestación. Entre las pacientes sin factores de riesgo basales la tasa de RAGs fue de 7,8%.

En gestantes que presentaban AL positivo o siendo AL negativas eran no-blancas o hispanas y utilizaban medicación hipotensora, la tasa de RAGs fue de 58,0% y su tasa de mortalidad neonatal fue de 22,0%. Los investigadores concluyen que en las pacientes con LES inactivo o con baja/moderada actividad son poco frecuentes los brotes graves de actividad durante el embarazo y que el resultado de la gestación es favorable si no hay otros factores añadidos de mal pronóstico.

Comentarios

Este estudio observacional sobre factores pronósticos puede ser calificado como 1b (CEBM), en la medida en que se definen y miden bien todas las variables consideradas, predictoras y resultado, se trata de una cohorte consecutiva, multicéntrica, seguida prospectivamente, con un número importante de casos, sin pérdidas de seguimiento apreciables y durante un tiempo suficiente. También hubo una aceptable fiabilidad de los instrumentos de medición. Por último, se llevó a cabo un análisis multivariante y de sensibilidad para valorar la influencia de factores confundentes o de los subgrupos. Las limitaciones relativas a la generalizabilidad de los resultados derivan de la exclusión de pacientes que se encontraban en el primer trimestre de gestación o aquellos con alta actividad de su enfermedad, así como con complicaciones renales y de factores de riesgo vascular o metabólicos (Hanh BH. *Ann Intern Med* 2015;163:232).

ENSAYO CLÍNICO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, SOBRE EL EFECTO DE LA VITAMINA D3 EN LA MARCA DEL INTERFERON EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, et al. *Arthritis Rheum* 2015; 67:1848-57.

Este ensayo clínico controlado con placebo (nivel de evidencia CEBM -1b) evaluó los efectos de los suplementos de vitamina D en la firma del interferón I (IFN) en pacientes con LES. Se incluyeron 57 pacientes con LES en situación estable e inactiva, con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (vitD3) ≤ 20 ng/ml, anticuerpos anti-DNA aumentados y una firma del IFN (medido como la expresión de 3 genes de respuesta al IFN). Se procedió a la aleatorización doble ciego de los pacientes en tres grupos, placebo, suplementos de 2000 o 4000 UI de vitD3 durante 12 semanas. La respuesta de la firma del IFN se definió como una reducción del 50 % en la expresión de 1 de los 3 genes o una reducción del 25% en 2 de los 3 genes inducibles por IFN α (MX1, IFIT1 o IFI44). Los tres grupos fueron similares al inicio del estudio. Se consiguió repleción de los niveles de vitD3 (≥ 30 ng/ml) en 16/33 pacientes que recibieron vitD3 y en ninguno de los asignados al placebo. No se observaron diferencias en la respuesta de la firma del IFN en los tres grupos de intervención. Tampoco se observaron diferencias en la respuesta a la firma del IFN entre aquellos que se mantuvieron con deficiencia de vitD3 y los que consiguieron la repleción de los niveles séricos de vitD3. Un análisis "post hoc" con un módulo de microarrays (expresión génica complementaria de 28 genes relacionados con la respuesta inmune, incluyendo un módulo de IFN, así como células del plasma, lineage mielóide y módulos de inflamación) en un subgrupo de 40 pacientes, seleccionados de forma aleatoria, no demostró cambios con respecto a las determinaciones basales en ninguno de los módulos (incluido el módulo inducible por IFN), ni en los grupos de tratamiento; tampoco

hubo diferencias en la expresión entre los pacientes que mostraron repleción de los niveles de vitD3 y aquellos que se mantuvieron con deficiencia de vitD3. La vitD3 se toleró bien y no se observaron efectos adversos. Los autores concluyen que estas dosis de vitD3 no conllevan modificación de la firma del IFN. .

Comentarios

Los autores presentan un resumen de los efectos moduladores que tiene la vitamina D sobre la respuesta inmune y su acción bloqueante sobre la inducción de la firma del IFN 1 en pacientes con LES, que es uno de los mecanismos fisiopatológicos más de actualidad en esta enfermedad (Cuadernos de Autoinmunidad, año 2010, n°1:3-12) como justificación para la realización de este estudio. En una RS reciente no se pudo constatar que la vitD3 fuera capaz de reducir el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes o modificar su curso clínico. Los autores concluyeron que los estudios de investigación básica, genética y epidemiológica indican la existencia de un papel potencial de la vitD3 en la prevención de las enfermedades autoinmunes, pero que no se disponía todavía de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que establezcan la eficacia clínica de los suplementos de vitD3 en sujetos enfermos o en riesgo de desarrollar estos procesos (*Autoimmun Rev* 2012;12:127). Este estudio intenta responder a esta demanda, pero en las condiciones en que se realizó: tipo de sujetos, dosis de tratamiento, resultado evaluado (papel del IFN a través de su firma en la expresión de los genes que regula), no dio resultados positivos.

MAINTAIN Nephritis Trial. HAN PASADO 10 AÑOS Y LA RESPUESTA AL MICO-FENOLATO DE MOFETILO Y A LA AZATIOPRINA SIGUE SIENDO IGUAL

Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al., and the MAINTAIN Nephritis Trial Group *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]

En esta publicación los autores describen el seguimiento a largo plazo,

10 años, de los pacientes que se incluyeron en el estudio MAINTAIN Nephritis Trial, iniciado en 2002 (*Ann Rheum Dis* 2010;69:2083). En este estudio se comparó la eficacia y seguridad del micofenolato de mofetilo (MMF), frente a la azatioprina (AZA), como tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa (NL), así como la evaluación de diferentes definiciones de respuesta como predictivas de la evolución a largo plazo. En 2014 se llevó a cabo una revisión sobre datos de supervivencia, función renal, proteinuria de 24 horas, brotes renales y otros resultados de los 105 pacientes caucásicos aleatorizados entre 2002 y 2005 en el estudio MAINTAIN. No se registró información de los 13 pacientes perdidos de seguimiento. Fallecieron en este tiempo dos pacientes del grupo AZA y tres del grupo de MMF, desarrollando insuficiencia renal crónica avanzada, uno y tres pacientes de cada grupo, respectivamente. Este dato es indicativo de una escasa frecuencia de los resultados de trascendencia clínica, que son similares para ambos tratamientos. Se registraron 22 y 19 brotes renales, respectivamente, en cada grupo y el tiempo hasta el brote renal fue similar en ambos. Los pacientes con una buena evolución renal largo plazo habían tenido una mayor reducción precoz de la proteinuria de 24 horas, en comparación con los pacientes con mala evolución renal al final del seguimiento. El hecho de conseguir un valor de proteinuria de 24 horas $< 0,5$ g/día a los 3 meses, 6 meses y 12 meses, mostró un excelente valor predictivo positivo, entre el 89% y el 92 % para una buena evolución renal. El descenso precoz de la proteinuria como factor pronóstico de protección a largo plazo, se mantuvo con independencia de la buena respuesta precoz de la función renal y el sedimento urinario.

Comentarios

Como destacan los autores del estudio, el seguimiento a largo plazo de los pacientes del estudio MAINTAIN Nephritis Trial, vuelve a demostrar que no existen diferencias por lo que respecta a los resultados clíni-

camente relevantes (mortalidad, insuficiencia renal crónica avanzada y tiempo de presentación de brotes de actividad) entre los dos grupos de intervención, MMF y AZA. Complementariamente, tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a los

hallazgos de las biopsias renales repetidas a los dos años de iniciado el tratamiento (Nephrol Dial Transplant 2012;27:1924). El análisis de los datos también muestra que el mejor predictor de la evolución renal a largo plazo es la respuesta precoz de la proteinuria de 24 horas, no siendo im-

portante la respuesta del sedimento urinario, lo que está en sintonía con la información obtenida del análisis, también a largo plazo, de los resultados del Euro-Lupus Nephritis Trial (Arthritis Rheum 2004;50:3934; Ann Rheum Dis 2010;69:61; Arthritis Rheum 2015;67:1305).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

VALIDANDO EL ÍNDICE GAPSS COMO PREDITOR DE TROMBOSIS

Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al.; TAC(I) T investigators. Rheumatology (Oxford) 2015 Nov; 54(11): 2071-5. doi: 10.1093/rheumatology/kev238. Epub 2015 Jul 10.

El objetivo del estudio fue investigar la validez del sistema de puntuación global del síndrome antifosfolípido conocido como GAPSS, para predecir la trombosis (arterial o venosa) en pacientes con LES o anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Las variables que incluye este sistema son las siguientes: Dislipemia=3; HTA=1; anticuerpos aCL IgG/IgM=5; anti- β 2 glicoproteína I IgG/IgM=4; anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS-PT IgG/IgM)=3; anticoagulante lúpico=4.

El estudio prospectivo incluyó una cohorte de 137 pacientes (107 mujeres) estudiados de modo consecutivo que presentaban anticuerpos antifosfolípidos (AAF) o LES. La edad media fue de 43 años, y el seguimiento medio fue de 43 meses (DE 20). El valor GAPSS medio fue significativamente superior en pacientes que experimentaron un episodio trom-

bótico en comparación con los que no lo presentaron (10,88, DE 5,06 vs. 8,15; DE 5,31, respectivamente, $p=0,038$). En el análisis univariante, la edad [hazard ratio (HR)=1,04 (95% CI 1,01-1,08)] y un GAPSS superior a 16 [HR=6,86 (95% CI 1,90-24,77)] se asociaron significativamente con el desarrollo de trombosis durante el seguimiento, mientras que el antecedente de trombosis arterial [HR=2,61 (95% CI 0,87-7,82)] no alcanzó significación estadística. Entre los AAF, los niveles de IgG aPS/PT se asociaron significativamente con trombosis [HR=2,95 (95% CI 1,02-8,51)]. En el análisis multivariado, un GAPSS superior a 16 permaneció como el único predictor significativo de trombosis [HR=6,17 (95% CI 1,70-22,40)].

Comentarios

Este estudio representa la primera validación externa que reafirma que el sistema de puntuación GAPSS puede predecir el desarrollo de trombosis en pacientes con AAF o con LES, con un nivel de puntuación de corte de 16. El trabajo inicial en el que se describió el sistema GAPSS se realizó en 211 pacientes con LES,

en quienes esta agrupación de variables mostró valor pronóstico sobre el desarrollo de trombosis y de morbilidad obstétrica (Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology(Oxford). 2013 Aug;52(8):1397-403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388). En un estudio reciente se han comunicado los datos de una serie de 62 pacientes con SAF primario, en quienes se ha demostrado el valor pronóstico del GAPSS (Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. Rheumatology (Oxford). 2015 Jan;54(1):134-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu307). En este sentido, se observaron mayores valores de GAPSS en pacientes que solo presentaron trombosis frente a aquellos con SAF obstétrico (11,5, DE 4,6 vs. 8,7, DE 3,2, $p=0,04$); y de modo similar cuando se comparó trombosis arterial (12,0; DE 4,0) frente a venosa (8,7 DE 3,2, $p=0,02$), y fue también mayor en pacientes con recurrencias trombóticas (13,7; DE 3,1 vs. 9,4, DE 3,9; $p=0,02$, nivel de corte GAPSS ≥ 11).

Todos estos datos de los artículos a los que hacemos referencia parecen demostrar que el sistema de puntuación GAPSS es una herramienta válida que permite una mejor estratificación del riesgo de trombosis en los pacientes con LES o con síndrome antifosfolípido, probablemente y de modo particular de la arterial (lo que no debe extrañar teniendo en cuenta las variables clínicas incluidas), permitiendo valorar también el riesgo de recurrencias trombóticas. Para que este sistema pueda incluirse en la práctica asistencial es obvio que se debería tener acceso a la determinación de los aPS-PT IgG/IgM. Teniendo en cuenta la elevada sensibilidad y especificidad de estos autoanticuerpos en pacientes con SAF, sería esperable su inclusión dentro de los criterios clasificatorios del síndrome en una futura conferencia de consenso, así como deseable que su determinación pudiera realizarse a través de kits comerciales al alcance de los laboratorios de nuestros centros asistenciales.

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES COMO MANIFESTACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Shlebak A.

J Clin Pathol. 2015 Sep 30. pii: jclin-path-2015-203077. doi: 10.1136/jclin-path-2015-203077. [Epub ahead of print]

La trombosis del sistema venoso cerebral (CVST) supone una localización infrecuente de trombosis venosa, excepto en pacientes con trombofilia. En este trabajo se describen tres pacientes con CVST como forma de presentación de un síndrome antifosfolípido, asociado en dos pacientes a trombosis en otras localizaciones.

Comentarios

Las manifestaciones cerebrovasculares son las más prevalentes a nivel arterial en pacientes con SAF, y ocurren aproximadamente en una cuarta parte de los mismos. La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es una rara complicación del síndrome, en particular como forma de manifestación inicial. El artículo

describe tres casos de TSVC que se presentaron como cefalea persistente sin focalidad neurológica, que se acompañó en dos pacientes de trombosis en otras localizaciones, fue en cualquier caso el motivo que llevó al diagnóstico de SAF. Una paciente tomaba anticonceptivos orales, en otro caso el desarrollo de TSVC tuvo lugar tomando anticoagulantes orales pero con un INR inadecuado, mientras la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no fue homogénea en los tres pacientes.

En un 85% de los casos de TSVC se encuentra un factor predisponente, generalmente una trombofilia.

Los autores señalan que la presencia de AAF en sujetos con TSVC ha sido de 20 casos sobre 1600 obtenidos de la bibliografía médica desde 1985. Estos pacientes tienen afectación predominante de los senos venosos duros, una edad media de 36 años, predominio en mujeres y como síntomas de presentación la cefalea en la mayoría de los casos, y signos de afectación de vías largas en un 35%, alteración cognitiva en un 25% y afectación visual en un 40%. El tratamiento de esta manifestación trombótica venosa es el mismo que el de otras localizaciones del paciente con síndrome antifosfolípido.

ARTRITIS REUMATOIDE

NUEVAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, DEL ACR, PARA EL TRATAMIENTO DE LA AR Y CONSIDERACIONES DE LOS PACIENTES

Jasvinder A. Singh, Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges Jr. et al. Arthritis Rheumatol. 2015 Nov 6. doi: 10.1002/art.39480. Fraenkel L, Miller AS, Clayton K, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Nov 6. doi: 10.1002/acr.22758.

En los últimos años el crecimiento del conocimiento acumulado sobre la AR ha sido vertiginoso, de tal manera que se hacía imprescindible actualizar la mejor manera de actuar en la práctica clínica ante los pacientes con esta patología, según las mejores evidencias disponibles. Y eso es precisamente lo que hacen estas guías de la ACR. Los autores utilizan la herramienta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), desarrollada a partir de 2008, y contaron con un grupo de expertos que clasificaron las recomendaciones como fuertes o condi-

cionales. Una recomendación fuerte indicaría que los beneficios de la intervención superarían al daño posible; una recomendación condicional implicaría dudas sobre el balance daño/beneficio. Las guías cubren el uso de fármacos tradicionales (FAMES), biológicos, tofacitinib y glucocorticoides, tanto en la AR precoz (<6 meses), como establecida (>6 meses). Además, incluye recomendaciones sobre el tratamiento según objetivos, el descenso y retirada de medicación, el uso de FAMES o biológicos en pacientes con hepatitis, insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasias o infecciones. También se consideran el uso de vacunas, el cribado de tuberculosis y la monitorización de laboratorio recomendada durante el seguimiento de los pacientes.

En conjunto se recogen 74 recomendaciones, de las cuales el 23% son fuertes y el 77% condicionales.

Se complementa el trabajo con recomendaciones de un panel de 10 pacientes, previamente entrenados en aspectos de medicina basada en

la evidencia, respecto a 18 cuestiones prácticas, sobre 16 de las cuales fueron capaces de hacerse una opinión sólida. En 13 de esas 16 recomendaciones hubo concordancia entre lo recomendado por los pacientes y los médicos. Las diferencias hicieron referencia a la forma de evaluar el balance entre beneficio y daño.

En la Tabla 1 se recogen las recomendaciones para la AR establecida.

Respecto a las vacunaciones, el panel hizo una recomendación condicional, respecto a la inmunización frente

al herpeszoster en pacientes mayores de 50 años. En cuanto a los pacientes con hepatitis B o C, se recomendó hacer los mismos tratamientos que en pacientes sin hepatitis una vez iniciado el tratamiento del virus.

Los autores destacan que solo un 23% de las recomendaciones fueron fuertes, lo que indica que sigue faltando evidencia sobre cuestiones prácticas habituales.

Comentarios

Más allá de su utilidad, la lectura

de esta guía de práctica clínica pone en evidencia la falta de evidencia de calidad que ayude a responder a muchas de las cuestiones que los clínicos nos podemos plantear en el día a día. El ensayo de hacer un panel de enfermos, es un ejercicio innovador, pero tremendamente complicado. No obstante, la incorporación de los pacientes en la toma de decisiones sobre su cuidado cada vez va ganado más terreno y es un aspecto que no debemos descuidar.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de la AR establecida.

	Recomendaciones	Nivel de evidencia
1	Independientemente del grado de actividad seguir una estrategia según objetivos	Moderado
2	Si la actividad de la enfermedad es baja, en pacientes que nunca han recibido un FAME, utilizar uno en monoterapia (preferentemente MTX), mejor que anti-TNF	Baja
3	Si la actividad de la enfermedad es moderada/alta y el paciente no ha tomado nunca un FAME: - utilizar un FAME (preferentemente MTX) mejor que tofacitinib - utilizar FAME en monoterapia (MTX preferentemente) mejor que terapia combinada	Alta Moderada
4	Si la actividad de la enfermedad permanece moderada/elevada a pesar de FAME en monoterapia, utilizar una combinación tradicional de FAMEs o añadir un anti-TNF o tofacitinib (con o sin MTX)	Moderada a muy baja
5	Si la actividad permanece moderada/alta, a pesar de terapia anti-TNF en pacientes sin FAMEs, añadir 1 o 2 a la terapia anti-TNF mejor que continuar solo con el anti-TNF	Alta
6	Si la enfermedad persiste con actividad moderada/alta, a pesar de anti-TNF solo: - utilizar un biológico no anti-TNF, con o sin MTX, mejor que otro anti-TNF, con o sin MTX - utilizar un biológico no anti-TNF, con o sin MTX, mejor que tofacitinib, con o sin MTX	Baja o muy baja Muy baja
7	Si la actividad persiste moderada/alta a pesar de un único biológico no anti-TNF, utilizar otro biológico no anti-TNF con o sin MTX, mejor que tofacitinib con o sin MTX	Muy baja
8	Si la actividad de la enfermedad persiste moderada/alta a pesar de utilizar una terapia secuencial con 2 o más anti-TNF, utilizar primero un biológico no anti-TNF, con o sin MTX, mejor que otro anti-TNF o tofacitinib (con o sin MTX)	Muy baja
9	Si la actividad de la enfermedad persiste moderada/alta, a pesar del uso de múltiples anti-TNF, utilizar tofacitinib, con o sin MTX, mejor que otro anti-TNF, con o sin MTX, si no se puede utilizar otro biológico no anti-TNF	Baja
10	Si la actividad de la enfermedad persiste moderada/alta a pesar de haber utilizado al menos un biológico anti-TNF y otro no anti-TNF: - utilizar una terapia biológica no anti-TNF, con o sin MTX, mejor que tofacitinib - si la actividad permanece moderada/alta, utilizar tofacitinib, con o sin MTX, mejor que otro anti-TNF	Muy baja Muy baja
11	Si la actividad de la enfermedad persiste moderada/alta a pesar de haber utilizado FAME, anti-TNF u otro biológico, añadir glucocorticoides durante un periodo corto	Alta a moderada
12	Si la enfermedad rebrota en pacientes con FAME, anti-TNF u otro biológico, añadir una tanda de corticoides en la menor dosis y durante el menor tiempo posible.	Muy baja
13	Si el paciente está en remisión: - disminuir la terapia con FAME - disminuir anti-TNF, no anti-TNF o tofacitinib	Baja Moderada
14	Si la actividad de la enfermedad es baja: - continuar con la terapia FAME - continuar terapia anti-TNF, otro biológico o tofacitinib mejor que retirar el tratamiento	Moderada Alta/muy alta
15	Si el paciente está en remisión, no retirar todo el tratamiento	Muy baja

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital San Cecilio. Granada.

RAYNAUD PULMONAR: ¿SÍ EXISTE?

Gregory J. Keir, 1,2 Arjun Nair, 1 Stamatia Giannarou, et al. *Pulm Circ* 2015;5(3):498-505.

La posible existencia de un Raynaud a nivel del territorio pulmonar en los pacientes con esclerodermia (ES) ha sido un tema de debate, aunque en la actualidad la idea mayoritaria es que NO existe. No obstante, los autores de este trabajo, del Reino Unido y Australia (pacientes del Royal Brompton Hospital), se plantean la posibilidad de que, aunque no sea tan universal como el Raynaud que a menudo observamos en las manos (>90%), pueda presentarse en un subgrupo de pacientes, especialmente en aquellos que refieren un incremento de la disnea con el frío y que contribuya al desarrollo de HAP. Para demostrar su hipótesis recurrieron a una evaluación del flujo sanguíneo pulmonar (FSP) utilizando una técnica de reinhalación de gas inerte (RGI) y un angio-TAC de doble energía (DE-TAC). Incluyeron en el estudio 22 pacientes con ES (11 con aparición de disnea o incremento de la misma tras la exposición al frío [grupo A]; y 11 sin respuesta al frío, [grupo B-] y 9 controles (grupo C). Los pacientes tenían que presentar Raynaud, una CVF >70% y no podían tener un intersticio que afectara >20% de la superficie pulmonar; asimismo no podían tener hipertensión pulmonar. La evaluación de los pacientes se realizó en una única visita. Se realizaron una espirometría y estudio de FSP basales. Posteriormente el paciente hacía una respiración de aire frío (RAF), durante 3 minutos, tras la cual se repetía el estudio de FSP cada 5-10 minutos, durante 30 minutos. Tras terminar las pruebas funcionales (un mínimo de 2 horas), se realizó un DE-TAC que se repitió tras

una nueva inhalación de aire frío; 10-20 minutos si no se había observado disminución del FSP y al tiempo con máximo descenso del flujo si había habido una respuesta vasoespática.

No hubo diferencias en el FSP basal entre los grupos A (4,6 l/min) y B (4,1 l/min), pero los pacientes del grupo C tuvieron un mayor flujo (6,5 l/min). A los 10 minutos de la RAF se observó un descenso del FSP del 10% en el grupo A, que contrastó con un incremento del 2,6%, en el grupo B ($p < 0,01$) y estabilización (0,0%) en el grupo C ($p < 0,01$). Estas diferencias fueron aún mayores a los 20 y 30 minutos. En ningún caso se observaron diferencias entre los grupos B y C. Ningún paciente experimentó una caída significativa en la CVF tras la RAF.

No se observó correlación entre el estudio de FSP y los cambios observados mediante DE-TAC.

En la discusión del trabajo los autores hacen referencia a diferentes estudios que han encontrado o fracasado en encontrar, un posible Raynaud pulmonar mediante técnicas funcionales, fundamentalmente medición de la DLCO, de imagen o cateterismo cardiaco derecho. Aunque expresan las limitaciones del estudio, sobre todo que no exista una estandarización de las pruebas a realizar para demostrar el Raynaud, y explican la disparidad entre lo hallado con el DE-TAC y la FSP con diferentes hipótesis (tamaño del vaso afecto, posición del paciente,...), creen que su estudio corrobora la existencia de un Raynaud pulmonar en pacientes con ES.

Comentarios

El Raynaud clásico es una manifestación casi universal en los pacientes con ES y se ha demostrado que afecta a órganos como los riñones, el cerebro o el corazón; sin embargo,

la posible afectación del lecho pulmonar ha sido cuestionada. En este estudio los autores demuestran que afecta a un subgrupo de pacientes y que es responsable de parte del incremento de su disnea tras la exposición al frío. Otra cosa es que sea responsable del desarrollo de hipertensión pulmonar, lo que me parece más difícil de mantener.

LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CONECTIVOPATÍAS RESPONDEN PEOR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS A LOS TRATAMIENTOS CONVENCIONALES QUE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL IDIOPÁTICA

Rennie L. Rhee, Nicole B. Gabler, Sapna Sangani et al. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 192, Iss 9, pp 1111-1117, Nov 1, 2015

Existe la idea de que los pacientes con hipertensión arterial asociada a las conectivopatías (HAP-CT), excluyendo quizás a los pacientes con lupus, tienen una peor respuesta a los tratamientos convencionales que los pacientes con hipertensión arterial idiopática (HAI). En este estudio, los autores hacen un metaanálisis, con inclusión de los datos individuales de los pacientes que participaron en diferentes ensayos clínicos en fase III, con objeto de averiguar si la respuesta observada en los pacientes con HAP-CT difiere de la observada en los pacientes con HAI. Se incluyeron un total de 11 EC (ARIES-1 y 2, BREATH-1, AIR, SERAPHIN, PATENT-1, SUPER, STRIDE-1, 2 y 4 y treprostiniil subcutáneo). Como puntos de inte-

rés finales se incluyeron: la variación en el T6MM en 12 semanas, el deterioro clínico (hospitalización, inicio de terapia de rescate, trasplante pulmonar, septostomía, o fallo cardiaco derecho) o mortalidad.

La muestra incluyó 827 pacientes con HAP-CT y 1935 con HAI. Los pacientes con HAP-CT mostraron una menor respuesta en el T6MM (17,3 m de diferencia); el tratamiento, en los pacientes con HAP-CT fue menos efectivo a la hora de reducir el deterioro clínico (en los pacientes con HAI lo redujo en un 66% frente a los pacientes del grupo control, mientras que en los pacientes con HAP-CT no hubo diferencias); no se observaron diferencia en la educación de la mortalidad.

En la discusión los autores hacen referencia al significado incierto que tiene el T6MM en la evaluación de la respuesta en el tratamiento de la HAP en general y en los pacientes con HAP-CT por lo que creen que quizás no es el hallazgo más importante del estudio, pero sí valoran la importancia de la diferencia observada en el deterioro clínico (en el que no incluyeron el T6MM ni el cambio en la clase funcional).

Como conclusiones creen que estos hallazgos pueden hacer modificar los criterios a seguir para incluir pacientes en los EC, aunque excluir a los pacientes con HAP-CT podría acompañarse de unos resultados más brillantes, consideran que quizá lo más sensato sería ser más rigurosos en la selección de pacientes con HAP-CT, de tal manera que se excluyeran aquellos con otras causas de HP que pudieran estar implicando una peor respuesta al tratamiento.

Comentarios

Este trabajo no aporta nada más que nuevos argumento sobre lo ya conocido, que no es poco. Por qué es peor la respuesta al tratamiento en los pacientes con HAP-CT seguimos sin saberlo. Posiblemente, como dicen los autores, porque en los pacientes con HAP-CT participan más de un mecanismo en el desarrollo de la HAP, posiblemente porque la fisiopatología es distinta; posiblemente porque... El caso es que los pacientes con

HAP-CT responden peor que los pacientes con HAI a los tratamientos disponibles.

SUPERVIVENCIA, FACTORES PRONÓSTICOS Y CASUSAS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA EN ESPAÑA

Simeón-Aznar CP1, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728. doi: 10.1097/MD.0000000000001728.

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con esclerodermia del grupo RESCLE. La importancia de este estudio radica en el reclutamiento de una amplia cohorte de pacientes muy homogéneos y con un largo periodo de seguimiento en el que participan 14 centros españoles.

Se recogen 879 pacientes. Todos caucásicos. El 85,2% son mujeres. Un 50% son limitadas, 45,7% difusas y 4,3% sine (p <0001).

El tiempo medio de supervivencia fue de 46,4 ± 4,2 (38-54) años. La supervivencia de las formas limitada y sine fue mejor que la de las difusas. La edad media en el momento de la muerte era de 64,1±13,2 años, y la duración estimada de la enfermedad en ese momento fue de 7,2 ± 10,7 años. Los pacientes que fallecieron tenían una edad mayor en el momento de presentar clínica, y en el momento del diagnóstico.

El 55% falleció por causa directamente atribuida a la esclerodermia, y la causa principal fue la afectación pulmonar. La hipertensión pulmonar aislada (HTP) fue la más frecuente (16,6%), seguido de la enfermedad pulmonar intersticial (13%) (ILD) y la hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad pulmonar intersticial (12,3%). Cuando se analizó la mortalidad en los distintos subtipos de esclerodermia, en la limitada la principal causa de muerte fue la HP (24,7%), la ILD en la difusa (20%) y la HP secundaria a ILD en la sine (33,3%).

Las crisis renales fueron una causa rara de muerte (8,7%) y la mayoría de las muertes en relación con las mismas ocurrieron en la forma difusa.

Un 45% de los enfermos fallecieron por causas que no tenían relación con la esclerodermia. Entre ellas el cáncer (11,6%), siendo los más frecuentes el de mama y el de pulmón, seguido del fallo cardiaco no atribuible a esclerodermia en un 8,7%.

En el análisis multivariante, una edad más avanzada el momento del comienzo de la enfermedad, la forma difusa, la presencia de ILD, la HP y/o la crisis renal fueron un factor independiente de riesgo de mortalidad.

En este estudio la supervivencia es mejor que en otras cohortes. Esto puede ser atribuido a que la supervivencia se ha calculado desde la primera manifestación clínica de esclerodermia, mientras que en la mayoría de los estudios se considera desde la aparición de la primera manifestación distinta del Raynaud. En segundo lugar se ha usado la clasificación de LeRoy et al. modificada que permite el reclutamiento de pacientes no tan graves. También es conocido que la supervivencia de la enfermedad ha ido mejorando debido al cribado sistemático de complicaciones de órganos y al avance de los tratamientos.

A pesar de que desde la introducción de los IECA la mortalidad por crisis renal es menor, en este estudio sigue habiendo una mortalidad no desdeñable, por lo que son necesarios más esfuerzos para mejorar su tratamiento.

Se reconocen algunas limitaciones como el ser un diseño retrospectivo, que la causa de muerte se desconoce en 18 pacientes (13%) y que la razón estandarizada de mortalidad no se calcula.

Una vez más parece que la mejora del pronóstico de estos pacientes está en relación con mejorar el tratamiento para la enfermedad pulmonar.

Comentarios

Los estudios de registro son fundamentales para conocer la realidad de los pacientes en la práctica cotidiana, y lo son más aún en las patologías poco prevalentes, como es el caso de la esclerodermia. En este estudio, sin embargo, se ha podido observar que las causas de mortalidad son similares a las observadas en registros y metanálisis previos.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN MUJERES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Sciascia S, Hunt B, Talavera-García E, et al, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2015), doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.078.

Se trata de un estudio de cohortes observacional y retrospectivo para valorar la evolución del embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípido (aPL) tratadas con hidroxicloroquina (HCQ) además del tratamiento convencional. Analizan 170 embarazos en 96 mujeres con aPL persistentes: 51 embarazos de 31 mujeres tratadas con HCQ al menos 6 meses antes del embarazo y que continuaron durante la gestación (grupo A) y 119 embarazos en 65 mujeres con aP no tratadas con HCQ como grupo control (grupo B).

El tratamiento con HCQ se asoció a una tasa más alta de nacimientos vivos (67% grupo A vs. 57% grupo B, $p=0,05$) y una menor prevalencia de morbilidad obstétrica (47% grupo A vs. 63% B, $p=0,004$). Esta asociación de la HCQ con menos complicaciones obstétricas se confirmó en el análisis multivariante (OR 2,2; 95% IC 1,2-136; $p=0,04$). Las pérdidas fetales >10 semanas de gestación (2% vs. 11%, $p=0,05$) y las complicaciones placentarias fueron menos frecuentes en el grupo A que en el B.

La duración del embarazo fue también mayor en el grupo A que en el B (27,6 [6-40] vs. 21,5 [6-40] semanas, $p = 0,03$). Hubo un mayor porcentaje de parto espontáneo

vaginal en las mujeres tratadas con HCQ que en el grupo B (37,3% vs. 14,3%, $p=0,01$).

No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la tasa de abortos menores de 10 semanas, al igual que tampoco se han demostrado con el uso de otras terapias como la heparina y aspirina. El tratamiento con HCQ fue bien tolerado y no se observaron efectos secundarios.

Comentarios

Aunque el estudio tiene sus limitaciones, ahonda en la idea de la acción inmunomoduladora de la HCQ en las enfermedades autoinmunes. Los autores actualmente están trabajando en un ensayo clínico que pueda confirmar o no estos resultados.

EL DISBALANCE DE FACTORES ANGIOGÉNICOS AL COMIENZO DEL EMBARAZO PREDICE UNA ADVERSA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON LUPUS Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO: RESULTADOS DEL ESTUDIO PROMISSE

MY Kim, JP Buyon, Guerra M et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Sep 29. pii: S0002-9378(15)01105-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.066. [Epub ahead of print]

Alrededor del 20% de los embarazos en pacientes con LES y/o pacientes con anticuerpos antifosfolípido (aPL) tienen una evolución adversa del embarazo (EAE) relacionada con una placentación anormal. En mujeres sin enfermedad autoinmune, existe

una disregulación de los factores angiogénicos en procesos como la preeclampsia (PE) y el crecimiento intrauterino retardado (CIR).

El objetivo de este estudio es determinar si una disregulación precoz en el embarazo de los factores angiogénicos circulantes puede predecir una mala evolución del embarazo en pacientes con LES y/o pacientes con aPL.

Analizan muestras y datos de las pacientes incluidas en el estudio PROMISSE que es un estudio prospectivo, multicéntrico que incluye 492 pacientes con LES y/o aPL. Se midieron los niveles circulantes de fms-tirosina quinasa-1 (sFlt1), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la endoglina soluble de forma mensual en las pacientes y se observó la evolución del embarazo. La EAE se clasificó como grave (PE <34 semanas, muerte fetal/neonatal, indicación de parto pretérmino <30 semanas) o moderado (PE ≥34 semanas, indicación parto prematuro 30-36 semanas, CIR sin PE).

Se produjo una EAE grave en el 12% y moderada en el 10% de las pacientes. Entre las 12-15 semanas, el sFlt1, PIGF, y los niveles de endoglina estaban marcadamente alteradas en las mujeres que desarrollaron EAE grave.

El nivel de sFlt1 entre las semanas 12-15 de gestación fue el mejor predictor de EAE grave después de considerar factores clínicos (OR, 17.3 comparando los cuartiles más altos y más bajos; 95% [IC], 3,5-84,8; con un valor predictivo positivo (VPP) del 61% y un valor predictivo negativo (VPN) del 93%. A las 16-19 semanas, la combinación de sFlt1 y PIGF fue más predic-

tivo de EAE grave con un riesgo más alto para las pacientes con PIGF en el menor cuartil (<70,3pg/mL) y sFlt1 en el mayor cuartil (>1872pg/mL; OR 31,1; 95% IC, 8,0-121,9; VPP de 58%; VPN del 95%). La tasa de EAE graves en el subgrupo de alto riesgo fue del 94% (95%IC, 70-99,8%), si el anticoagulante lúpico era positivo o había

hipertensión arterial. En contraste, entre las pacientes con sFlt1 <1872 pg/mL y PIGF >70.3 pg/mL, la tasa de EAE grave fue solo del 4,6% (95% IC, 2,1-8,6%).

Comentarios

Los factores angiogénicos circulantes medidos en las primeras etapas

de la gestación tiene un alto VPN para descartar el desarrollo de una evolución adversa grave en pacientes con Lupus y/o Síndrome Antifosfolípido. Esta medición permitiría una adecuada evaluación del riesgo en pacientes embarazadas con estos síndromes así como una optimización del control del embarazo.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: MÁS ELEVADO Y MUY PRECOZ

Amiri N et al. *Rheumatology* 2015

Aunque los resultados de diferentes estudios parecen demostrar un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) los resultados no son concluyentes. El objetivo de este estudio es evaluar si estos pacientes tienen un riesgo aumentado de infarto de miocardio (IAM) o ictus (ACVA) comparado con controles de la misma edad y sexo, seleccionados aleatoriamente de la población general, y examinar la evolución del riesgo en los primeros 5 años desde el diagnóstico de la ACG. El diseño del estudio es un análisis de cohortes para casos incidentes de IAM, ACVA o ambos, entre individuos con ACG incidente y una cohorte control de la British Columbia de Canadá; para la cohorte comparativa se seleccionaron 10 individuos sin ACG de la misma edad y sexo por cada ACG. En total se incluyen 809 casos incidentes de ACG sin IAM ni ACVA y 8577 controles, con un tiempo total de seguimiento de 2038 ACG/año y 30 295 controles/año. Globalmente los pacientes con ACG usaban significativamente más medicación cardio-

vascular, antidiabéticos, AINES e inhibidores de la Cox-2 que los controles. Para darle potencia al estudio, los autores incluyen como casos incidentes de ACG aquellos que tienen ese diagnóstico en la codificación de la novena versión de International Classification of Diseases (ICD-9-CM) realizada por un reumatólogo de un hospital o de un médico no reumatólogo en dos ocasiones separadas al menos 3 meses, y al menos una prescripción de corticoides orales entre un mes antes y 6 meses después de la fecha de introducción. Los IAM y ACVA fueron identificados a partir de los códigos de los datos de hospitalización y las muertes por IAM o ACVA de los códigos de los certificados de defunción, incluidos los acontecidos fuera del hospital. No se incluyeron los accidentes isquémicos transitorios. Después de ajustar para variables de confusión, la hazard ratio (HR) para IAM fue de 1,77 (95% IC 1,29-2,43) y para ACVA de 2,04 (95% IC 1,43-2,93). Este riesgo fue significativamente más alto en el primer año desde el diagnóstico de la ACG tanto para el IAM como para el ACVA, con una HR de 4,76 (95% IC 3,29-6,88) y 3,2 (95% IC 2,11-4,87) respectivamente. El riesgo disminuyó, aunque permaneció estadísticamente significativo más elevado en los pacientes con ACG durante los 5 años del seguimiento.

Se concluye, por tanto, que los pacientes con ACG tienen un riesgo más elevado de IAM y ACVA, y que ese riesgo es mayor en el primer año del diagnóstico.

Comentarios

Este artículo nos ha parecido muy interesante, no ya sólo porque confirma la idea inicial que todos tenemos de que los pacientes con ACG tienen mayor riesgo cardiovascular, sino porque este aumento se concentra fundamentalmente en el primer año del diagnóstico. Aunque no hay estudios aún al respecto, es muy probable que un control estricto de los factores modificables de riesgo cardiovascular contribuya a una reducción del riesgo.

VALOR DEL PET-TAC EN LAS VASCULITIS DE GRANDES VASOS, NO SÓLO DIAGNOSTICO, SINO TAMBIÉN PRONÓSTICO: "CUANTO MÁS, PEOR"

Dellavedova L et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* August 2015. DOI 10.1007/s00259-015-3148-9

El objetivo de este estudio es analizar si los resultados basales del PET-TAC en pacientes con vasculitis de grandes vasos (VGV) es capaz de prede-

cir la evolución de la enfermedad, no sólo en términos de complicaciones finales sino también su progresión en lo que respecta a la respuesta al tratamiento con corticoides, recidivas, etc. En total se incluyen a 17 pacientes con diagnóstico de VGV realizado a partir de la opinión médica teniendo en cuenta la historia clínica de cada paciente, la exploración física, la elevación de VSG y PCR, los hallazgos en pruebas de imagen (eco, TAC, RM y angioRM, la respuesta al tratamiento con corticoides, y la ausencia de diagnósticos alternativos en el seguimiento a dos años. Los resultados del PET-TAC no se consideraron vinculantes a la hora de hacer el diagnóstico de la VGV y ningún paciente había recibido tratamiento con corticoides en el momento de su realización. Las imágenes fueron valoradas por dos médicos especialistas en medicina nuclear, ciegos respecto a las manifestaciones clínicas y al diagnóstico final, quienes realizaron varios tipos de evaluación: una primera visual en la que se valoró no solo la intensidad de la captación sino también su distribución siguiendo las guías de la Asociación Italiana de Medicina Nuclear, considerándose sugerente de VGV la captación lineal difusa u arterioesclerosis la captación parcheada. Posteriormente se realizó una evaluación semicuantitativa del grado de captación y cálculo del SUVmax (maximum standardized uptake value). Para evaluar la extensión de la actividad se definieron dos parámetros más, el VIU (volumen of increased uptake) y el TLG (total lesion glycolysis). Los pacientes recibieron tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/d con descenso siguiendo las guías de práctica clínica. Al final del periodo de seguimiento clínico (2-5 años) se clasificaron a los pacientes en dos grupos: 9 con curso favorable y 8 con curso complicado definido por la presencia de: 1) aparición de complicaciones vasculares (estenosis/dilataciones), 2) presencia de al menos otro PET-TAC positivo durante el seguimiento realizado por hallazgos clínicos y/o de laboratorio y 3) imposibilidad de realizar el descenso de corticoides o necesidad de añadir otros inmunosupresores debi-

do a reaparición de clínica y/o elevación de reactantes al descenderlos.

De los resultados destacar, por un lado, que la intensidad de captación fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad complicada comparada con los que evolucionaron de forma favorable, y, por otro, que las medidas de extensión fueron aun más significativas, siendo el TLG el mejor parámetro para diferenciar ambos grupos.

Los autores concluyen que la evaluación combinada de la intensidad y la extensión en el PET-TAC al diagnóstico de la VGV puede predecir su curso.

Comentarios

Aunque el estudio tiene ciertas limitaciones, fundamentalmente el pequeño tamaño muestral, los resultados nos han parecido interesantes ya que dan al clínico otra herramienta más en la valoración pronóstica de los pacientes con VGV. Abre, además, una puerta para identificar a pacientes que podrían beneficiarse quizás de un tratamiento más intensivo desde el diagnóstico para evitar recidivas y/o complicaciones vasculares. Finalmente, nuevos parámetros del PET-TAC basados el volumen de distribución como el VIU y el TLG, ampliamente utilizados en Oncología, pueden ser de gran utilidad en pacientes con VGV.

EFICACIA DEL RETRATAMIENTO CON RITUXIMAB A LARGO PLAZO EN LAS RECAÍDAS GRAVES DE LA VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA ASOCIADA AL VHC

L. Quartuccio, et al. *Journal of Autoimmunity* (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.012>.

Rituximab (RTX) es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica (VC) grave, como se ha comprobado en dos ensayos previos (De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis,

Arthritis Rheum 2012;64:843e853; Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835e842). El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad a muy largo plazo del re-tratamiento sólo con RTX (1 g intravenoso quincenal) en la recaída clínica de la VC asociada al VHC (VCaVHC). Incluye 30 pacientes con una edad media de 63 años, del ensayo de De Vita et al., evaluados de forma retrospectiva tras su finalización. Todos recibieron RTX, eran VHC (+) y no habían tomado antivirales durante los 24 meses de dicho ensayo. Se clasificaron en 3 grupos según la respuesta a RTX en la última visita de seguimiento: remisión completa (ausencia de enfermedad activa), remisión parcial (respuesta >50% en al menos una manifestación entre glomerulonefritis, neuropatía periférica o úlceras cutáneas) o enfermedad activa.

La media de seguimiento después del primer ciclo de RTX fue de 72,6 meses. Tras finalizar el ensayo, un 70% pacientes tuvieron un seguimiento activo, un 10% lo perdieron y un 20% fallecieron (por recaída clínica grave sólo 2 casos). En la última visita de seguimiento, un 57,1% (12/21) pacientes presentaban remisión completa, un 23,8% (5/21) respuesta parcial y un 19% (4/21) enfermedad activa. La supervivencia media global durante el tratamiento con RTX, incluyendo el re-tratamiento, fue de 7,6 años, siendo mayor para la nefritis que para la neuropatía. Por otro lado, el 56,7% (17/30) recidivó, con un tiempo medio de repetición del tratamiento de 22,3 meses. Entre estos pacientes, un 58,8% sólo necesitó un único re-tratamiento y un 41,2% más de uno, siendo eficaz en casi 2/3 de los pacientes (35,3% remisión completa, 29,4% respuesta parcial). De los 17 pacientes que recidivaron, un 41,2% lo hicieron antes de los 24 meses (6 neuropatía y 1 nefritis) y no precisaron corticoides. El 58,8% restante lo hicieron tras 24 meses, pero sólo necesitaron un re-tratamiento (5 úlceras cutáneas, 3 nefritis y 2 neuropatía) con un tiempo

medio de 29 meses desde el ciclo inicial, y 3 pacientes precisaron un pauta corta con dosis media de corticoides. Tras finalizar el estudio, en 2/11 pacientes no se detectó crioglobulinemia y en 7/11 hubo una disminución >50% del factor reumatoide o un aumento >50% de C4. Como efectos adversos, un 10% presentó infecciones graves no recurrentes y un 7% hipogammaglobulinemia crónica, no existiendo datos de toxicidad hepática. Los autores concluyen que el tratamiento a largo plazo con RTX en estos pacientes es eficaz y seguro, con una baja tasa de efectos secundarios.

Comentarios

A pesar de su análisis retrospectivo, este estudio aporta un seguimiento a largo plazo de los pacientes con VCaVHC mucho mayor que los dos ensayos previos, que nos ha parecido muy interesante. La eficacia en casi 65% de los pacientes, fue más prolongada para la nefritis (dato a tener en cuenta, al ser un factor de riesgo de mortalidad) y escasa en las úlceras cutáneas. Sin embargo, no hay que olvidar que también se trata de una enfermedad infecciosa viral. La pauta de RTX sólo durante la recaída puede ser más segura que una pauta de mantenimiento (además, en este estudio, sólo algunos pacientes precisaron una dosis media de corticoides), pero ésta última puede ser más eficaz para mantener la remisión. Por lo tanto, el equilibrio eficacia/seguridad debe valorarse de forma individual. Serán necesarios más estudios que nos aporten más claridad a la hora de decidir el tratamiento en las recaídas de VCaVHC.

PLASMAFÉRESIS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS GRAVES: UNA AYUDA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

G. de Luna, et al. *Journal of Autoimmunity* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.003>

El objetivo de este estudio retrospectivo multicéntrico fue describir

las indicaciones, eficacia y seguridad de la plasmaféresis (PF) en el tratamiento de las vasculitis necrotizantes sistémicas (VNS). Se incluyeron 152 pacientes (87 granulomatosis con poliangeítis, 56 poliangeítis microscópica, 4 granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y 5 panarteritis nodosa no vírica). La PF fue utilizada entre 2004-2014 en 86% casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), con una creatinina (Cr) media basal de 465 ± 257 mmol/l ($5,25 \pm 2,9$ mg/dl); 42% de hemorragia alveolar y 15% de mononeuritis múltiple grave. La respuesta al tratamiento fue evaluada a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, y en la última visita tras el inicio de la PF.

En pacientes con GNRP, tratados con corticoides e inmunosupresores, la función renal mejoró de forma significativa respecto al valor basal ($p < 0,0001$) para todos los niveles de Cr, pero fue más beneficioso en pacientes con $Cr \geq 250$ mmol/l ($2,83$ mg/dl), la meseta se alcanzó entre 3-6 meses y la tasa estimada de filtrado glomerular se mantuvo durante los 24 meses del seguimiento, especialmente con el aumento del número de PF (los autores sugieren >7 sesiones), indicativo de un efecto dosis-dependiente. La tasa de supervivencia fue del 93,4, 90,5, 89,5 y 84,6% a los 3, 6, 12 y 60 meses, respectivamente, sin cambios respecto a la presencia o no de hemorragia alveolar. La incidencia de mononeuritis múltiple con debilidad motora descendió al 12,5% tras 12 meses de tratamiento, no existiendo beneficio en la afectación sensitiva. En los pacientes con hemorragia alveolar, todas se resolvieron y la ventilación mecánica se interrumpió tras una media de 15 días (excepto en un paciente que murió). Tras un seguimiento medio de 22 meses se registraron 18 muertes, sobre todo en pacientes con GNRP y en los primeros 6 meses. Un 33% de pacientes presentaron el resultado combinado de muerte y/o enfermedad renal terminal (ERT), sin existir diferencias de acuerdo con la función renal basal ni con el

uso del inmunosupresor utilizado en la terapia de inducción, pero se incrementó en MPO-ANCA respecto a PR3-ANCA ($p=0,004$). Sin embargo, en los pacientes con Cr basal ≥ 250 mmol/l ($2,83$ mg/dl) esto fue debido a un aumento en la incidencia acumulativa de ERT, mientras que en los pacientes con cifras inferiores de Cr se relacionó con neoplasias o brote de vasculitis. No se produjo ninguna muerte durante la PF y se registraron efectos adversos en el 63% de los pacientes, sobre todo anemia e infección. Las recaídas fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes con GNRP y la positividad PR3-ANCA no fue predictiva de recaída. Tampoco se encontraron diferencias entre los fármacos utilizados como terapia de mantenimiento (rituximab tendía a asociarse con una menor incidencia de recaída y micofenolato con un mayor riesgo). Las limitaciones del estudio son su carácter retrospectivo, la población heterogénea y la falta de brazo de control para comparar el tratamiento con PF asociado a fármacos de inducción. Se concluye que la PF debe incluirse en el tratamiento de las VNS para evitar la morbi-mortalidad de estos pacientes.

Comentarios

A pesar de sus limitaciones, nos ha parecido importante destacar este trabajo por lo que puede aportarnos en nuestra práctica diaria. a) Amplía las posibilidades de indicación de PF: en pacientes con afectación renal menos grave se sugiere un efecto beneficioso, al igual que en casos de hemorragia alveolar y mononeuritis múltiple grave con afectación motora. b) Muestra la evolución del filtrado glomerular según la gravedad inicial. c) Aporta datos interesantes en el seguimiento a largo plazo. d) Tiene un perfil de seguridad aceptable respecto a la gravedad de las VNS. Estos datos deben ser confirmados en estudios controlados, para ampliar las indicaciones potenciales de la PF y definir la pauta de tratamiento más adecuada en estos pacientes.

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.

SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN: UN ASPECTO IMPORTANTE PARA EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

Lustosa Augusto K, Bonfa E, Rodriguez Pereira et al. Clin Rheumatol 2015 Sep 14. DOI: 10.1007/s10067-015-3072-1 [Epub ahead of print]

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de Síndrome Metabólico (SM) y el patrón del perfil sanguíneo de las adipocitoquinas en los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), para lo que se compararon 71 mujeres con SSp con 71 controles equiparables en edad y raza. Es conocido que los pacientes con SSp tienen una respuesta inmune alterada, con la activación de células B y T y con la consecuente infiltración e inflamación linfocítica en los tejidos diana.

Estas células producen varias citoquinas inflamatorias, como la IL-1 β y la IL-6, que juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de los fenómenos inflamatorios en el SSp. También se han detectado en los pacientes con SSp niveles elevados de factor activador de las células B (BAFF). Varios estudios en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como en el LES y en la AR, han demostrado que un estado inflamatorio mantenido puede tener un rol crucial en el desarrollo de otras comorbilidades asociadas, como la HTA, la dislipemia, diabetes mellitus y el SM. Así, en el LES se ha demostrado que existen mayores niveles de adiponectina, leptina y grelina. Hay estudios en el SSp sobre factores de riesgo

cardiovasculares, pero los datos son escasos en cuanto a prevalencia y características de SM y de las adipocitoquinas.

Al comparar los pacientes con SSp con los controles, se demostró que en los pacientes con SSp había una mayor prevalencia de SM, HTA y menores niveles de colesterol HDL. Así mismo, también fueron mayores los niveles de IL-1 β , IL-6, BAFF, resistina y adiponectina en los pacientes con SSp respecto a los controles. Por otro lado, se comparó los pacientes con SSp con y sin SM, obteniéndose mayores valores en cuanto a IMC, circunferencia abdominal, TAS y TAD, colesterol total y fracciones, triglicéridos, HTA y diabetes en los pacientes con SSp y SM. También fueron mayores los niveles de insulina, leptina e IL-1 β , así como de índice HOMA, lo que indicaría la existencia de una resistencia insulínica. La presencia de mayores niveles de leptina e IL-1 β , sugieren la importancia de las citoquinas inflamatorias en el desarrollo de SM en el SSp. Varios mecanismos pueden explicar estos hallazgos: una mayor expresión del complejo HMGB-1, potente estimulador de la secreción de IL-1 β , en infiltrados de células mononucleares de las glándulas salivares menores, así como mayores niveles de inflamasomas, complejo multiproteico formado por la caspasa 1, que promueve la maduración de citoquinas, tales como la IL-1 β . Futuros estudios serían interesantes para un mejor estudio de los inflamasomas en la patogénesis de alteraciones metabólicas.

Comentarios

El estudio demuestra una alta prevalencia de SM y un perfil anómalo

de adipocitoquinas en mujeres con SSp. El hallazgo de mayores niveles de IL-1 β en las pacientes con SSp y SM, sugiere que la inflamación es importante en la patogénesis de este proceso. Es conocido que los pacientes con SM tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y de DM tipo 2 respecto a los pacientes sin SM. También se ha demostrado que los pacientes con SSp tienen mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica y de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos nos deben poner en alerta para un adecuado control de aquellos factores de riesgo cardiovasculares que puedan ser modificables y así poder disminuir el mayor riesgo cardiovascular que existe en estos pacientes.

LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNAS CARBAMILADAS SE ASOCIA A GRAVEDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Bergum B, Koro C, Delaleu N, Solheim M, Hellvard A, Binder V, Jonsson R, Valim V, Hammenfors DS, Jonsson MV, Mydel P. Ann Rheum Dis. 2015 Sep 8. pii: annrheumdis-2015-207751. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207751.

Se trata de un estudio desarrollado en Noruega donde los autores se proponen investigar la presencia y el valor pronóstico de los anticuerpos contra proteínas carbamiladas (APC) en el suero de pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello se determinó la presencia de APC

en 78 pacientes con SSp (93% mujeres, con una edad media de 65 años) y 74 controles (93% mujeres, con una edad media de 56 años). Además, en la mayor parte de los pacientes se valoró la función de las glándulas salivales menores (medición del flujo salival estimulado), la inflamación glandular y la formación de centros germinales ectópicos (CGE) mediante biopsia de dichas glándulas y la presencia de marcadores inmunológicos (IgG e IgM totales, factor reumatoide, beta2-microglobulina, anti-Ro y anti-La). Se encontró que el 27% de los pacientes con SSp tenían positividad a los APC tipo IgG y que sus niveles se correlacionaban directamente con los valores de IgG e IgM totales, factor reumatoide y beta2-microglobulina.

Además, tras ajustar por factores confusores, los pacientes con APC positivos presentaron mayor puntuación de foco y un riesgo 9.2 veces mayor con respecto a los controles de presentar CGE en las biopsia de glándula salival. Por tanto, los autores evidencian una fuerte asociación entre la infiltración linfocitaria de glándulas salivales menores y la aparición de CGE en relación con la presencia de APC en pacientes con SSp.

Comentarios

El proceso de carbamización de las proteínas se ha asociado a nefropatía y a inflamación, motivo por el que ha adquirido un interés creciente dentro del campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas en

los últimos años. Concretamente, la presencia de APC en pacientes con artritis reumatoide se ha correlacionado con el desarrollo de daño articular independientemente de la presencia de anticuerpos anti-CCP. Este es el primer estudio en evidenciar una mayor agresividad del SSp cuando los APC están presentes, según parece en relación a que existe un aumento de la actividad de la mieloperoxidasa circulante en estos pacientes. Por otra parte, el hecho de que se asocien a datos de agresividad y a un incremento en el riesgo de desarrollar CGE (fuerte predictor del desarrollo de linfoma), podría convertir a los APC en unos marcadores pronósticos de gran utilidad en los pacientes con SSp.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez¹
Paloma Rivera de Zea¹
Miguel Cordero Coma²

¹ Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

² Hospital Universitario de León.

²MEJORANDO EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA VITREORRETINIANO

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 células 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 em-

bargo, 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 inmunoglobulinas ("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 células 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 células 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 con-

vencionales) 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.

1 REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO VULGAR MUCOCUTÁNEO

McMillan R, Taylor J, Shephard M, et al *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Aug;120(2):132-42.e61.

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, 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 metaanálisis, pero sí se obtuvo información valiosa que podría influenciar las decisiones clínicas. El 96,8% de los estudios describen el uso de corticoesteroides orales, y aunque no se observó un consenso en cuanto a la 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 número 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.

Comentarios

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 ONDULACIONES DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA EN EL ESTADO AGUDO DE LA ENFERMEDAD DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Hashizume K., Imamura Y., Fujiwara T, et al. *Retina.* 2015 Sep 7. [Epub ahead of print]

El objetivo de este trabajo es determinar la significación clínica de las ondulaciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en el estadio agudo de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Para semicuantificar dichas ondulaciones, los autores establecieron tres grados, basados en la apariencia de las imágenes captadas mediante tomografía óptica de coherencia ("enhanced depth imaging optical coherence tomographic", EDI-OCT): grado 1, pequeñas ondulaciones; grado 2, moderadas ondulaciones; y grado 3, se-

veras ondulaciones. Cada caso era clasificado de forma enmascarada por dos autores diferentes, y si había discrepancia entre ellos, por un tercero. En total, se incluyeron 61 ojos de 31 pacientes con VKH. De ellos, 40 ojos tenían algún grado de ondulaciones en el EPR (grado 1 12 ojos, grado 2 15 ojos y grado 3 13 ojos). Los pacientes con ondulaciones en el EPR eran significativamente mayores al inicio y presentaban peor agudeza visual (AV) a los 12 meses. Además, los autores demostraron que las ondulaciones del EPR eran un factor predictivo de recurrencias y de peores resultados visuales..

Comentarios

La enfermedad de VKH se debe a reacciones autoinmunes dirigidas contra los melanocitos, y los estudios con EDI-OCT demuestran que la coroides es el lugar con mayores reacciones inmunes en dicha enfermedad. Actualmente es bien conocido que en los pacientes con VKH, durante el estadio agudo, la coroides es más gruesa que en ojos normales; dicho grosor disminuye con el tratamiento esteroideo, y aumenta en el caso de que se produzcan recurrencias posteriores. Este estudio demuestra que los ojos con ondulaciones del EPR más severas presentaban coroides más gruesas antes del comienzo de tratamiento con corticoesteroides. Además, la presencia de ondulaciones del EPR fue un factor predictor de recurrencias posteriores y peor visión. Estos datos reflejan que las ondulaciones del EPR representan la severidad de la inflamación y pueden utilizarse como predictores del pronóstico a largo plazo. Los autores sugieren que las ondulaciones del EPR en los pacientes con enfermedad de VKH podrían ser debidas a infiltraciones de linfocitos en la coroides, que empujarían el EPR hacia la cavidad vítrea.

Otro punto de interés es el hecho de que la presencia de ondulaciones en el EPR pueda ser un factor predictor de recurrencias posteriores y peor visión a los 12 meses de seguimiento. Actualmente no existe una pauta definitiva de disminución de los corticoesteroides en estos pacientes, por lo que el nivel de on-

dulaciones del EPR podría ser tenido en cuenta a la hora de ajustar el tratamiento en cada caso.

Por otra parte, observamos algunas limitaciones en este estudio, como el número de casos, que es relativamente bajo, el hecho de que no se comparara con ningún grupo control, el seguimiento a largo plazo,

la clasificación no cuantitativa de las ondulaciones del EPR...

Existe otro trabajo publicado por Hosoda, et al. en 2014, en el que los autores no encontraron correlación entre los pliegues coroideos y los resultados funcionales finales.

En conclusión, este trabajo aporta nuevos datos que podrían ser

tenidos en cuenta en los pacientes con enfermedad de VKH, tanto para valorar el pronóstico, como para plantear el tratamiento concreto en cada caso. Serían necesarios más estudios en este sentido, con mayor número de pacientes y mayor período de seguimiento para obtener resultados más concluyentes.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹ ¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

Daniel Sánchez Cano ² ² FEA Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

OPTIMIZANDO LA DOSIS DE BIOLÓGICO EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, Suárez R.. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106:569-577.

En este estudio observacional y descriptivo se incluyen 112 pacientes diagnosticados de psoriasis moderado-grave tratados con fármacos biológicos durante al menos un periodo continuado de 6 meses. Una vez alcanzado este periodo se produjo un régimen de adaptación de dosis. Intensificando si no ha había respuesta mínima de PASI75 y reduciendo si se había alcanzado produciendo entonces una optimización terapéutica en condiciones de práctica clínica real. En un 50% de los pacientes se consiguió reducir la dosis inicial de tratamiento, siendo necesaria la intensificación tan sólo en un 7,1% de los pacientes. De los cuatro fármacos aprobados en la actualidad por la EMA, el que consiguió mejores resultados de optimización fue adalimumab mientras que los pacientes con infliximab y ustekinumab precisaron intensificación en mayor medida. Los pacien-

tes que recibieron dosis reducidas presentaron una psoriasis de más evolución y llevaban más tiempo en tratamiento con el mismo biológico. Es curioso señalar que fue más difícil reducir dosis en aquellos pacientes que presentaban como comorbilidad artropatía psoriásica.

Comentarios

La optimización terapéutica en el manejo de los agentes biológicos en la actualidad persigue un doble fin, uno médico, reducir la exposición al fármaco por parte de los pacientes y otro económico, reducir el costo que llevan implícitos estos tratamientos. El ahorro global con este algoritmo de modificación de dosis fue del 13%, alcanzado incluso un 21% en el caso de adalimumab. Son pocos los estudios disponibles que avalen el empleo de pautas modificadas, práctica habitual en distintos servicios de dermatología, por lo que teniendo en cuenta que la optimización de recursos económicos debe ir siempre ligada a la consecución de objetivos terapéuticos, es necesario profundizar en el conocimiento de estrategias de reducción de dosis, más frecuentes en un entorno de control estricto del gasto sanitario.

LUPUS PERNIO AGRESIVO: RESPUESTA A INFLIXIMAB

Blanco R, González-Gay MA, González-López MA, et al. *Int J Dermatol.* 2015;54:e321-2

Interesante caso clínico de una mujer de 59 años con un diagnóstico de lupus pernio de 24 años de evolución con compromiso adenopático y pulmonar. De todas las manifestaciones que presentaba, la de mayor gravedad y con importantes implicaciones en la calidad de vida de la paciente era la cutánea con desfiguración fácil. Los tratamientos realizados habían resultado infructuosos y se abandonaron por falta de eficacia: hidroxicloroquina, minociclina, ciclosporina, azatioprina y metotrexate. La afectación cutánea se había tratado con corticoides tópicos e intralesionales así como con láser CO2 sin mejoría. Se propuso tratamiento con infliximab a dosis convencional de 5 mg/kg con adición de metotrexate para evitar inmunogenicidad asociada. En la actualidad la paciente mantiene el tratamiento cada 8 semanas a dosis de 3 mg/kg sin efectos secundarios y con importante mejoría de su clínica.

Comentarios

No hay una guía de práctica clínica que protocolice el uso de los dife-

rentes tratamientos en esta entidad. Curiosamente y a pesar de haberse comunicado casos de reactivación de sarcoidosis tras realizar terapia con fármacos anti TNF, el lupus pernio parece ser que es de las manifestaciones que mejor responden a su administración, bloqueando el efecto que el TNF α ejerce en la producción y mantenimiento del granuloma sarcoideo. Coincido con los autores en que es necesario profundizar en guías adecuadas para el manejo de estos pacientes y no dejar desterrados los fármacos biológicos a cuartas y quintas líneas de tratamiento, en casos realmente desfigurantes como el que nos ocupa.

ASOCIACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES Y RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL PENFIGOIDE BULLOSO MODERADO/GRAVE

Cho YT, Chu CY, Wang LF. Br J Dermatol. 2015;173:302-4.

Estudio retrospectivo y observacional de dos grupos de pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso donde se compara el uso de rituximab (RTX) 500 mg/semana en 4 infusiones más prednisona 0,5 mg/kg/día frente a un segundo grupo donde sólo se contempla este último tratamiento. En ambos casos se trataba de pacientes principalmente ancianos, con comorbilidades asociadas y una extensión importante de la enfermedad que no los hacía subsidiarios de tratamiento tópico. La remisión completa se alcanzó en un 92% de pacientes del grupo de RTX frente a un 53% del grupo tratado exclusivamente con corticoides orales, con menores tasas de infección y mortalidad a 1 año.

Comentarios

El uso de RTX en el pénfigo está perfectamente detallado y establecido, pero no sucede lo mismo en el caso del penfigoide ampolloso. Esta enfermedad ampollosa tiene una nada despreciable tasa de mortalidad del 13-40% de los pacientes afectados du-

rante el primer año de su diagnóstico, estando asociada al grado de inmunosupresión por el uso de corticoides sistémicos, edad de los pacientes y comorbilidades presentes. La asociación de RTX a corticoides orales permite una rápida reducción de estos e incluso su suspensión con mejores

tasas de remisión completa, periodo libre de enfermedad e infecciones secundarias al tratamiento. Por ello sería interesante incluir esta combinación como primera línea de tratamiento en aquellos casos en los que el tratamiento con corticoides tópicos de elevada potencia sea inviable o insuficiente.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Dpto. de Medicina Interna, H.U. Virgen del Rocío; Grupo de Investigación CT-279.

TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA (CF) EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS (MII) Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL RELACIONADA (EPI-MII). REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ge Y, Peng Q, Zhang S, et al. Clin Rheumatol 2015;34:99-105

Los autores, del Departamento de Reumatología del China-Japan Friendship Hospital, de Pekin, se proponen, en esta trabajo, realizar una revisión y sintetizar los resultados acerca de la eficacia y frecuencia de efectos adversos con el tratamiento con ciclofosfamida (CFF) en el tratamiento de las MII y EPI-MII) a partir de un escrutinio inicial sobre varias bases de datos (periodo 1975 a mayo de 2014). De los 310 artículos inicialmente valorados, seleccionan 12, ninguno de ellos randomizado (con un total de 178 pacientes). En la mayoría la CFF se administró en pulsos intravenosos y, también en la mayoría, la indicación fue la inefi-

cacia de los glucocorticoides (GCC) empleados previamente. La CFF se administró, junto con GCC u otro inmunosupresor, en pulsos semanales a mensuales en dosis de 0,3 a 1 gramo/m².

En un 80,8% (42/52) y un 73,1% (38/52), respectivamente, se comprobó una respuesta favorable en la fuerza y en la función muscular. La CK descendió en 87,5% (35/40).

La capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión de CO (DLCO) mejoraron respectivamente en 57,6% (34/59) y 64,3% (27/42) y la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en 67,3% (35/52). Un 58,1% (25/43) de los pacientes con EPI-MII aguda/subaguda sobrevivieron. Murieron 18 pacientes; se comprobó daño alveolar difuso en 12; la TCAR había puesto de manifiesto un patrón de vidrio deslustrado en el 66,7% de los fallecidos.

Concluyen que, con el tratamiento con CFF intravenosa, se logra una mejoría importante en la fuerza y función muscular así como en la función pulmonar de estos pacientes

con enfermedad refractaria con un nivel de tolerancia y seguridad muy favorable.

Comentarios

El trabajo comentado tiene el defecto fundamental de la falta de uniformidad entre los datos de las series que engloba aunque “exprime” al máximo la información existente. La elección del tratamiento idóneo en pacientes con MII con o sin EPI asociada es un problema no resuelto dado que contamos con series poco numerosas y, prácticamente, de estudios aleatorizados. La respuesta a GCC solos no es satisfactoria, ni en su cuantía ni en su persistencia. A propósito de ello, nuestra actitud, desde hace años, es la asociación de inmunosupresores (IS) desde que se establezca el diagnóstico ya que la precocidad de un tratamiento intensivo es crucial para una respuesta favorable y estable. Nuestras preferencias van dirigidas a ciclosporina (lo mencionamos en el siguiente artículo comentado) y, actualmente, CFF (alternativamente con micofenolato), el más potente de los IS, con resultados muy concordante con los de esta revisión: una respuesta muy satisfactoria en lo referente a las manifestaciones musculares y satisfactoria “pero menos” en las pulmonares (donde el porcentaje de desenlace fatal es realmente elevado) aunque hay que tener en cuenta que se trata de pacientes refractarios y, por lo tanto, con tratamientos previos menos agresivos. Insistimos nuevamente en la importancia del empleo precoz con IS. No mencionan los autores la respuesta de las lesiones cutáneas en las que, en nuestra experiencia, la eficacia de la CFF es decepcionante en demasiadas ocasiones. De todas maneras, hay vida más allá de los IS clásicos: el empleo, razonablemente precoz, de fármacos biológicos (concretamente rituximab) en el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento intenso con CFF+GCC (García Hernández et al Med Clin. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.12.022>), sistemática con la que se logra un plus considerable de éxito en casos desfavorables.

EFICACIA DE TACROLIMUS (TL) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) COMPLICADA CON POLIMIOSITIS O DERMATOMIOSITIS (PM/DM)

Kurita T, Yasuda S, Oba K et al. *Rheumatology* 2015; 54:39-44.

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro (Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japón) que compara la eficacia de TL, cuando se añadió al tratamiento convencional con glucocorticoides (GCC) con o sin inmunosupresores (IS), ciclofosfamida [CFF] o ciclosporina [CyA] durante la fase de tratamiento de inducción en 49 pacientes con EPI-PM/DM en el que se pretende analizar las diferencias en supervivencia libre de la enfermedad (SVLE) y supervivencia libre de eventos graves (SVLEG; muerte de causa respiratoria u otro efecto adverso grave) según se emplee o no TL.

Todos los pacientes recibieron GCC orales en dosis >0,5 mg/kg; los 25 tratados con TL (TL+) recibieron pulsos de GCC en el 22% y pulsos de CFF en el 36% (ninguno CyA); los 24 no tratados con TL (TL-), recibieron pulsos de GCC en el 42%; pulsos de CFF en el 8% y CyA en el 29%.

En análisis univariado, en el grupo TL+ y TL- respectivamente, se produjo recaída en 20,8% vs. 20%; muerte por causa respiratoria en 4,2% vs. 20%; y otro efecto adverso grave en 4,2% vs. 8%. La afectación muscular (valorada mediante MMT y CK sérica) y respiratoria (valorada mediante CVF y DLco) mejoraron al cabo de un año de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Cuando se valoraron las curvas de supervivencia, los pacientes TL+ tuvieron una supervivencia, tanto SVLEG (HR 0,25 [IC 95% 0,10-0,66; P=0,005]), como SVLE (HR 0,32 [IC 95% 0,14-0,75; P=0,008]) significativamente mayor que en el grupo TL-.

Comentarios

Los autores concluyen que la adición de TL a tratamiento convencional (GCC con o sin IS) mejora significati-

vamente tanto la supervivencia libre de enfermedad como libre de eventos en comparación con el grupo que no lo recibe.

Los reparos a sus conclusiones son los habituales para los trabajos que enfocan el tratamiento de estos pacientes. En primer lugar, el carácter retrospectivo del estudio; en segundo lugar la falta de homogeneidad en los tratamientos, sobre todo en lo que se refiere a la utilización de CFF entre ambos grupos, mucho mayor en el TL+ (diferencia, p=0,048 con significación estadística). Es decir, aunque las curvas de supervivencia actuarial, para los dos objetivos mencionados, se separan claramente a favor del grupo TL+, no se puede descartar que dichas diferencias estén condicionadas en todo o en parte por el tratamiento diferencial con CFF.

Los autores han publicado poco después de este, un nuevo trabajo, que profundiza sobre todo en los factores condicionantes de la respuesta en este mismo grupo de pacientes. Lo comentamos a continuación.

EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE CALCINEURINA (IC) EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) ASOCIADA A POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS (PM/DM)

Kurita T, Yasuda S, Amengual O et al. *Lupus* 2015; 24:3-9.

Los mismos autores del trabajo que hemos comentado anteriormente, publican este otro en el que analizan cuáles son los factores de riesgo implicados en la recurrencia y en la mortalidad (FR-R/M) de los pacientes con EPI-PM/DM. Paralelamente realizan una revisión muy completa del estado de la cuestión.

Valoran, también retrospectivamente a 46 pacientes procedentes de su serie. Identifican como principales FR-RM (mediante modelo de riesgo proporcional de Cox), la DM, la enfermedad rápidamente progresiva, la fibrosis pulmonar en panal, la

DM clínicamente amiopática (DMCA) y la EPI extensa, cada uno de ellos asociados con una fuerte significación estadística. La presencia de dos o más de estos factores (análisis mediante curva ROC) posee una sensibilidad del 81,3% y una especificidad del 76,7% para la predicción de muerte o recaída.

Examinan, a continuación, con la misma metodología estadística, los FR-RM concretamente en el subgrupo de pacientes sometidos a terapia con tacrolimus TL (junto con glucocorticoides [GCC]; no está claro si todos con ciclofosfamida [CFF]); en ellos, los factores que confieren un mal pronóstico, en cuanto a muerte, recurrencia o efectos adversos graves, fueron la progresión aguda de la

enfermedad, la fibrosis pulmonar en panal, una capacidad vital forzada (CVF) <80% y la DM.

Los autores aconsejan finalmente, basándose en algunos trabajos previos, la utilización, en inducción, de triple terapia (TL + GCC a altas dosis + CFF) en casos especialmente graves de EPI-DM/PM, sobre todo en pacientes con DMCA y positividad para anticuerpos anti-MDA5 por su alta probabilidad de asociación con EPI rápidamente progresiva.

Comentarios

En el número de Cuadernos de julio de 2013 (2:30-31) comentamos el trabajo de Labirua-Iturburu acerca de este mismo tema, el tratamiento con IC de los pacientes con EPI-

PM/DM, y revisábamos la bibliografía existente hasta el momento. Aconsejamos ahora la lectura atenta de estos dos trabajos, de Kurita et al. Independientemente de compartir o no sus afirmaciones acerca de la eficacia de TL en estos pacientes, basadas en experiencias, propias y ajenas, metodológicamente no demasiado consistentes (por razones obvias: rareza y, a la vez, gravedad de estos). Además de ello, estos autores realizan una revisión bibliográfica densa, pero exhaustiva, sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos y terapéuticos, en la DM/PM, muy dispersos en la literatura. Revisión que puede ser de una gran utilidad para quien estén interesados en este tema.

SARCOIDOSIS



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

Dpto. de Medicina Interna, H.U. Virgen del Rocío; Grupo de Investigación CT-279. Sevilla.

RITUXIMAB (RTX) EN SARCOIDOSIS REFRACTARIA. EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Cinetto F, Compagno N, Scarpa R et al. Clin Mol Allergy 2015; 13:19. DOI 10.1186/s12948-015-0025-9.

Los autores, pertenecientes al Departamento de Medicina de la Universidad de Padua, describen su experiencia en el tratamiento con RTX en tres pacientes con sarcoidosis refractaria a tratamiento previo.

El primero, un paciente con clínica adenopática y pulmonar (estadio 2) con deterioro funcional, se trató con glucocorticoides (GCCs), asociados sucesivamente con metotrexato (MTX), azatioprina (AZA), que no toleró, y ciclofosfamida (CFF). Con todos estos agentes se produjo una respuesta favorable pero con

recaída sistemática tras la retirada de la medicación. El paciente rehusó tratarse con infliximab (IFX), debido a lo prolongado del esquema propuesto, por lo que inicia tratamiento con RTX manteniéndose asintomático 18 meses después de finalizado el tratamiento.

El segundo, un paciente norteamericano, era bastante más complejo; sufría una sarcoidosis de curso crónico, con afectación pulmonar, ganglionar, sistémica y cutánea (lupus pernio facial). Resistente a altas dosis de GCCs, AZA y MTX, se decidió iniciar tratamiento con RTX (evitando anti-TNFs a causa de una neoplasia mamaria diagnosticada y tratada poco antes del inicio de sus síntomas). La respuesta a RTX, potenciado con micofenolato de mofetilo (MFMF), no fue satisfactoria y los autores estudian posibles alternativas.

El tercero sufría una sarcoidosis cutánea nodular, pulmonar y ocular de 6 años de evolución resistente a tratamiento con GCCs asociados sucesivamente a MTX y a AZA. Dada la gravedad de la afectación, ocular principalmente, se inicia tratamiento con IFX, MTX y GCCs con una buena respuesta que se mantiene varios años. Tras una recaída, se sustituye IFX por adalimumab (ADM) con respuesta solo parcial. Posteriormente se consigue una nueva remisión asociando MFMF, CFF y GCCs pero el paciente recae en la fase de mantenimiento con MFMF/GCC. Se inicia entonces tratamiento con RTX potenciado con CFF pero las lesiones progresan con deterioro muy grave de la visión. Y aquí viene la chispa ("la imaginación al poder"): los autores suponen que la acción anti CD20 de RTX puede haber neutralizado unos probables anticuerpos anti-TNF

y deciden dar una nueva oportunidad a IFX. Tras iniciar su administración, las lesiones cutáneas se resuelven y se logra un control satisfactorio de la visión. El paciente permanece estable en mantenimiento con IFX y mínimas dosis de GCCs (los autores no nos aclaran cuanto tiempo lleva así).

Comentarios

Tres casos muy diferentes en cuanto a respuesta a RTX en sarcoidosis: una muy favorable, otra nula y la

tercera...satisfactoria por “carambola”, si admitimos la hipótesis de los autores. Pero ¿cuál es el papel real de RTX en sarcoidosis? Los datos con los que contamos son escasos y contradictorios. Algunos autores informan de buenos resultados en comunicaciones acerca de un solo paciente, con afectación pulmonar (Belkhou, Joint Bone Spine 2008), neurológica (Bomprezzi et al. Neurology 2010), cardíaca (Krause et al. Rheumatology 2015) u ocular (Bec-

castrini et al. Ocul Immunol Inflamm 2013) o en una sarcoidosis peritoneal agravada por tratamiento anti-TNF (Dasilva et al. Joint Bone Spine 2010). Por el contrario, un único estudio prospectivo abierto, en 10 pacientes (Sweiss et al. Eur Respir J 2014), obtuvo resultados inconsistentes. En último extremo, con todas las reservas, podemos considerar a RTX como un último recurso cuando ha fallado todo el arsenal disponible en casos de sarcoidosis refractaria.

GENÉTICA



Elena López Isac

Javier Martín Ibáñez

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

ESTUDIO DEL COMPONENTE GENÉTICO COMPARTIDO EN DIEZ ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS AUTOINMUNES

Li YR, Li J, Zhao SD et al. Nat Med. 2015 Sep;21(9):1018-27.

En este trabajo publicado por Li y colaboradores en la revista Nature Medicine se lleva a cabo un estudio exhaustivo para la identificación de loci de susceptibilidad comunes en diez enfermedades pediátricas autoinmunes. Para ello, llevan a cabo un metaanálisis que incluyó 6035 pacientes de diez enfermedades pediátricas distintas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico y enfermedad celíaca, entre otras) y 10.718 controles.

Gracias a este estudio, los autores identificaron 27 loci de susceptibilidad compartidos, cinco de los cuales no habían sido previamente descritos por estudios anteriores (ADGRL2, TENM3, ANKRD30A, ADCY7 y CD40LG, todos ellos con funciones relacionadas con el sistema inmu-

nitario). La mayoría de las variantes genéticas (polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs) responsables de dichas asociaciones se encontraban en regiones no codificantes, es decir, no son variantes que afecten directamente la función de la proteína codificada por el gen. Sin embargo, los autores observaron que la mayoría de los SNPs representaban variantes que afectan a la expresión del gen (eQTLs, del inglés “expression Quantitative Trait Loci”), o que estaban localizadas en sitios de unión a factores de transcripción y sitios de unión de microARNs, principalmente.

A su vez, en base al componente genético compartido identificado en este estudio para las diez enfermedades incluidas, los autores identificaron las rutas biológicas mayoritariamente sobre-representadas, entre las que se encontraban las vías de señalización de citoquinas asociadas a las células T colaboradoras Th1, Th2 y Th17, el procesamiento y presentación de antígenos, el proceso de activación de las células T y la vía de señalización JAK-STAT. Del mismo modo, los autores también analizaron los perfiles de expresi-

ón de los genes identificados en este estudio en distintos tipos celulares y tisulares, observando una expresión diferencial en tipos celulares relacionados con el sistema inmunitario (SI), en los que a su vez observaron mayores niveles de expresión en comparación con genes asociados con enfermedades no relacionadas con el SI.

Comentarios

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son enfermedades complejas y nuestro conocimiento acerca de las bases etiopatogénicas que subyacen a estas enfermedades es aún muy limitado. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han revolucionado el estudio y comprensión del componente genético implicado en la susceptibilidad a estas enfermedades complejas mediante la identificación de miles de loci de susceptibilidad asociados con autoinmunidad. La gran mayoría de estos loci representan factores de riesgo comunes para al menos dos o más enfermedades autoinmunes, lo que sugiere la existencia de un componente genético compartido subya-

cente a los procesos autoinmunes. Este solapamiento genético ya había sido sugerido tiempo atrás dada la alta tasa de comorbilidad y agregación familiar observada entre estas enfermedades.

El trabajo publicado por Li y colaboradores aborda de manera siste-

mática y exhaustiva el estudio de las bases genéticas comunes subyacentes a diez enfermedades pediátricas autoinmunes. Gracias a la estrategia aplicada y al gran tamaño muestral, ha contribuido sustancialmente en la identificación de loci de susceptibilidad compartidos. Tal y como mues-

tra el presente trabajo, la identificación de estos loci comunes ayuda, a su vez, al conocimiento de vías patogénicas pleiotrópicas, lo que en última instancia podría representar una ventaja clínica, puesto que podría ayudar a la identificación de mecanismos terapéuticos comunes.

INMUNOLOGÍA



Marco Antonio Montes Caro¹
Francisca González Escribano¹
Francisco Javier Muñoz Vico²

¹Servicio de Inmunología.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

BUSCANDO LAS VÍAS DE ACTUACIÓN DE LA VARIANTE R620 DE PTPN22 EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Chang HH, Dwivedi N, Nicholas AP and Ho IC. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2323-2334

La variante R620W del gen PTPN22 se ha asociado con múltiples enfermedades autoinmunes. Concretamente, en el caso de la artritis reumatoide (RA), el OR que confiere la presencia de esta variante es de 1,5-2,0. La coexistencia de 620W y de alelos de riesgo HLA incrementa el riesgo de RA unas 20-30 veces. Sin embargo, las bases biológicas que justifiquen esta asociación no están claras. Se sabe que PTPN22 es un regulador negativo de la activación de células T y también se ha descrito que interviene en la polarización de macrófagos y en la producción de IFN tipo I mediada por TLRs. Se han obtenido resultados contradictorios con respecto a la influencia de la variante en la activación de células T, asimismo, parece que no influye en la diferenciación de macrófagos, pero se sabe que reduce la producción de IFN tipo I en este tipo celular. Por tanto, dado el papel protector de los IFN tipo I

en las artritis inflamatorias, se ha propuesto que, la reducción de los niveles de estas moléculas en los individuos que presentan la variante podría ser la causa de la asociación con la RA. Sin embargo, este modelo no explica por qué la asociación de esta variante se observa fundamentalmente en los pacientes que presentan anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (ACPA) y tampoco explica por qué la variante se asocia con riesgo en lupus, ya que, en esta enfermedad los IFN tipo I son considerados patogénicos. Las proteínas citrulinadas son producidas por conversión de los residuos de arginina en citrulina en un proceso catalizado por peptidil-arginina deamidasa (PAD). Las vías que regulan la actividad de PAD no se conocen detalladamente aunque se sabe que determinados factores de riesgo para RA como el tabaco incrementan los niveles de citulinización en células de lavados broncoalveolares.

El objetivo del trabajo de Chan et al., fue investigar si existía algún tipo de conexión entre PTPN22 y PAD-4 que explicara la relación de la variante R620W con múltiples enfermedades autoinmunes y, más concretamente, con la RA ACPA positiva. Se trata de un estudio experimental

realizado con células humanas obtenidas de individuos sanos con la variante y sin ella y células murinas obtenidas de ratones deficientes en PTPN22 y silvestres. Como primer hallazgo, los autores demuestran que PTPN22 regula la citrulinización de péptidos. Así, en condiciones de ausencia de PTPN22, esto es, en lisados procedentes de ratones deficientes en PTPN22 y cuando se silencia el mRNA de PTPN22 en una línea celular humana, se produce hipercitrulinización, tanto en monocitos como en células linfoides. En segundo lugar, los autores demuestran que PTPN22 no regula la expresión de PADI, ya que, los niveles de expresión de esta enzima son similares en ratones silvestres y deficientes en PTPN22; sino que, se produce una interacción física entre estas moléculas, ya que, PADI-4 y PTPN22 coprecipitan. Además, la inhibición de la citrulinización producida por PTPN22 es independiente de su actividad fosfatasa y sólo la isoforma que contiene la proteína completa es capaz de realizar esta función. Los autores demuestran también que la conversión R620W afecta a la capacidad de inhibición de la citrulinización porque interrumpe la interacción entre PTPN22

y PADI-4. Por último, se demuestra que los neutrófilos de los individuos que presentan la mutación tienen niveles más altos de histonas citrulinadas y de DNA extracelular, fenómenos que se relacionan con la formación espontánea de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

Comentarios

Este trabajo aporta una posible explicación a la relación entre la variante R620W del gen PTPN22 con la RA y otras patologías autoinmunes. Aunque quedan diversos puntos por aclarar, la ruptura del control de PTPN22 sobre la citrulinización de péptidos, catalizada por PADI-4, determina que los individuos con esta variante tengan mayor tendencia a producir péptidos con esta modificación. Esta situación, ampliaría el conjunto de péptidos citrulinados en los individuos portadores de la variante y estos podrían ser presentados por las moléculas HLA de susceptibilidad en aquellos individuos que presentan ambos factores de riesgo que generarían ACPAs. Por otro lado, la citrulinización de histonas es fundamental para la formación de NETs, las cuales contienen autoantígenos, pueden ser causa de inflamación y están relacionadas con múltiples enfermedades autoinmunes. Estos autores relacionan la presencia de la variante R620W con una mayor capacidad para la formación espontánea NETs por parte de los individuos portadores de la misma, mecanismo que explicaría la asociación de esta variante de PTPN22 con múltiples enfermedades autoinmunes.

DESARROLLO DE AUTOANTICUERPOS FRENTE A FHL1 ESPECÍFICO DE MÚSCULO EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS GRAVES

Albrecht I et al. J Clin Invest doi: 10.1172/JCI81031

Los autores se propusieron buscar genes que codifican posibles autoantígenos específicos de músculo. Para ello cribaron una biblio-

teca cDNA de músculo con sueros de pacientes representativos que sufren miopatía inflamatoria idiopática (MII), y se identificaron varios clones con secuencia idéntica al gen FHL1. Este gen codifica una proteína crítica en la modulación de la masa y fuerza muscular; se han descrito varias miopatías hereditarias ligadas al sexo, que cursan con disfunción muscular grave, causadas por mutaciones de este gen.

Se han determinado anticuerpos anti-FHL1 con varias técnicas (dos ELISA, western blotting, e inmunofluorescencia sobre secciones histológicas de músculo) a una población de 141 enfermos, un grupo de controles sanos emparejados por edad y sexo, pacientes con otras enfermedades autoinmunes y con enfermedades neuromusculares no inflamatorias. El 24.8% de los pacientes con IIM mostraron niveles de anti-FHL1 por encima del punto de corte determinado por los controles sanos. Estos anticuerpos se hallaron muy esporádicamente en el grupo de otras enfermedades autoinmunes, y no aparecieron en absoluto en los otros dos grupos, por lo que los anti-FHL1 son muy específicos de miositis (25% sensibilidad, 97% especificidad y 80% de valor predictivo positivo).

La presencia de estos autoanticuerpos se asocia a patología muscular grave, tanto clínica (mayor frecuencia de disfagia, debilidad distal, atrofia, vasculitis, peor score clínico, progresión de la enfermedad y resistencia a tratamiento), como histológicamente (mayor puntuación VAS, necrosis, reemplazamiento de tejido conectivo y expresión alterada de la proteína -acumulaciones focales o ausencia de expresión), y a un patrón de expresión de FHL1 diferente (aparición de bandas de degradación en lisados de tejido muscular; de hecho, FHL1 es degradado por la proteasa granzima B). Las concentraciones de autoanticuerpo no se correlacionan con variaciones de CPK, tratamiento, u otros autoanticuerpos (cN-1a). Se ha observado asociación de los anti-FHL1 con los haplotipos HLA-DRB1*03/*13.

El papel fisiopatológico de estos anticuerpos parece confirmarse en un modelo animal. La inmunización con FHL1 de ratones dobles transgénicos para MHC clase I en músculo esquelético (que sufren inflamación y debilidad muscular) induce la producción de anticuerpos, debilidad en los miembros y mayor tasa de mortalidad, respecto a simples transgénicos o controles.

Comentarios

En este artículo se describe un nuevo autoantígeno específico de músculo (FHL1) que define una nueva variante de miopatía grave, y, por tanto constituye un nuevo biomarcador pronóstico. La novedad que aporta este trabajo es el empleo de una biblioteca de expresión específica de músculo para identificar nuevas dianas de autoanticuerpos. Esta estrategia se podrá utilizar tanto para identificar nuevos autoantígenos en miositis como en otros ámbitos de la autoinmunidad.

Los autores sugieren que, la FHL1 se convierte en autoantígeno, entre otros factores, gracias a ser sustrato de la granzima B. Se trata de una proteasa de los linfocitos citotóxicos que, según está descrito, contribuye a la iniciación y propagación de la autoinmunidad. Su acción sobre las proteínas genera neoepítomos, lo que favorece la ruptura de la tolerancia.

En este estudio se describe la asociación entre ciertos alelos HLA-DRB1 y la MII, fenómeno puesto de manifiesto anteriormente por estudios GWAS. Esta asociación sugiere una presentación antigénica a linfocitos CD4+, los cuales colaborarían en la génesis de los anticuerpos. Además se observan infiltrados CD8+ citotóxicos en MII, clonalmente expandidos que invaden fibras musculares que expresan MHC clase I. Por tanto, no parece claro el papel patogénico de los anticuerpos anti-FHL1, pero en cualquier caso sí constituyen un biomarcador de miositis grave. Serán necesarios estudios multicéntricos sobre mayor número de pacientes para aclarar el papel fisiopatológico de estos autoanticuerpos y su relación con las mutaciones de FHL1.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

Dpto. de Medicina Interna, H.U. Virgen del Rocío;
Grupo de Investigación CT-279. Sevilla.

CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA)

García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Montero Mateos E, et al. *Med Clin (Barc)* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.029>

El objetivo del trabajo que comentamos es describir la frecuencia real de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y el resultado de un programa de cribado, para su diagnóstico, desarrollado en una cohorte de 184 pacientes españoles con ES, de un único centro (la serie más amplia analizada en nuestro país con este fin), empleando, como primer paso, la ecocardiografía-Doppler transtorácica (EDTT). Los pacientes con valor de presión arterial pulmonar sistólica estimada por EDTT >35 mm Hg se evaluaron, de forma protocolizada, mediante un algoritmo semejante al publicado por Avouac et al (*J Rheumatol* 2010), para establecer o no el diagnóstico de certeza de HP y su tipo. Se diagnosticó HAP en 25 pacientes (13,6%). Los pacientes con ES difusa y limitada desarrollaron HAP en proporciones semejantes, pero no se registró ningún caso entre los pacientes con ES "sine esclerodermia" o con "preesclerodermia". Los únicos datos clínicoepidemiológicos que caracterizaron a los pacientes con HAP, aparte de la presencia más frecuente de disnea, circunstancia observada en una valoración anterior ($p < 0,001$), fueron una edad más avanzada ($p = 0,007$), especialmente relacionada con la ES limitada, una tendencia hacia un tiempo de evolución más corto de la enfermedad de base y una mayor fre-

cuencia de positividad para anticuerpos anticentrómero (sin alcanzar significación estadística).

Comentarios

La HAP es causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con ES. La evolución de estos pacientes y su respuesta al tratamiento es peor que en individuos con HAP idiopática, pero el pronóstico mejora si se diagnostica de forma precoz.

Sin embargo la prevalencia comunicada, en distintos trabajos, de HAP en EAS es muy variable debido entre otras causas, al empleo erróneo de la terminología, considerando como equivalentes HP e HAP (ya que estos pacientes pueden estar afectados de cualquiera de las otras variantes de HP). Los autores empleando una sistemática muy rigurosa para establecer el diagnóstico correcto, detectan una prevalencia muy elevada de HAP en ES, lo que apoya la implantación de programas de cribado sistemático periódico en ellos, y analizan los posibles predictores clínicos para esta situación. Recomendamos, en el mismo número de *Medicina Clínica*, la lectura del editorial Hipertensión pulmonar en la esclerodermia firmado por Fonollosa et al. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.07.002>)

HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP) EN POLIMIOSITIS (PM)

Wang H., Liu T, Cai Y et al *Clin Rheumatol*. 2015 Oct 14. DOI 10.1007/s10067-015-3095-7.

Cuatro instituciones chinas colaboran en este estudio multicéntrico sobre 61 pacientes con PM sin sintomatología cardiorrespiratoria previa,

con el fin de establecer la prevalencia de HP en dicho proceso.

El método empleado (aparte de TC de alta resolución) es la ecocardiografía Doppler (ECGD).

Admitiendo un punto de corte de 40 mmHg para presión arterial pulmonar sistólica, identifican 10 pacientes (16,39%) con HP. En ellos, comprueban, con respecto al resto, una mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI; 18 vs. 1,5%, $p = 0,005$) y de afectación pericárdica (AP; 1,5 vs. 9,8%) $p = 0,004$. Concluyen que la HP es frecuente en pacientes con PM y que tanto la EPI como la AP pueden contribuir a su desarrollo.

Comentarios

En ninguno de estos pacientes se realizó cateterismo cardiaco derecho (CCD) por lo que: **a)** no queda confirmada la HP y **b)** no se discrimina entre las distintas variantes de HP (la correcta sistemática de estudio, para ello, la describimos en nuestro propio trabajo, acerca de hipertensión arterial pulmonar [HAP] y esclerosis sistémica [ES] comentado en este número de Cuadernos).

La prevalencia de HP (y, lógicamente, de HAP) en miopatías inflamatorias primarias (MIP) no se conoce realmente. Existen muy pocas comunicaciones y la mayoría se refiere a casos aislados, acerca de HAP (correctamente comprobada) asociada a PM o a dermatomiositis (DM), como la de Bunch et al (*CHEST*, 1981; un caso) o la de Minai (*Lupus* 2009; tres casos). En general se habla (con poca consistencia) de un amplio rango.

En nuestra propia serie de pacientes con HAP, tan solo en 2 casos

estaba asociada a DM/PM. Los autores del trabajo que comentamos revisan la bibliografía existente, en la que la valoración hemodinámica de HP en DM/PM es realmente escasa y Minai, en su revisión de la bibliografía, solo recoge 10 casos (incluidos los 3 suyos) con HP asociada a DM/PM comprobada mediante CCD. El trabajo más completo acerca de HAP en MIP (Hervier et al. Eur Respir J 2013) se refiere sólo, y de manera específica, a la variante de síndrome antisintetasa: en 203 pacientes, establecen la sospecha de HP, mediante ECGD, en 47 (23,2%) casos; realizan CCD en 21, confirmando HP precapilar en 16 (7,9% de toda la serie). Aunque en todos ellos se comprobó EPI, en un 83% se detectó una presión arterial pulmonar media >35 mm (HP “desproporcionada”), lo que es muy congruente con la existencia de HAP. Queda pendiente, no obstante, un estudio amplio y sistemático que establezcan la verdadera frecuencia de HAP en el conjunto de pacientes con DM/PM

por enfermedad intersticial pulmonar o por vasculopatía pulmonar (hipertensión arterial pulmonar [HAP]). La prevalencia de esta última variante oscila, en diferentes estudios, entre el 1 y el 5%. En nuestra experiencia (cribaje sistemático y protocolizado en 340 pacientes de nuestra casuística de LES, no diagnosticados previamente de HP), se detectó una frecuencia de HAP del (2%) seguida de 1,2% para la asociada a CI; 0,6% para la asociada a ETE; y 0,3% para asociada a enfermedad venooclusiva (datos preliminares pendientes de publicación).

Comentarios

El LES es, en frecuencia, la segunda EAS asociada a HAP, detrás de la ES en los países europeos, frecuencia

que, en países asiáticos, llega a ocupar por el contrario el primer puesto. Se revisan en el mismo trabajo los mecanismos fisiopatológicos, los factores predictivos, la anatomía patológica y las modalidades de tratamiento en pacientes con HAP asociada a LES, con sus semejanzas y diferencias, en todos estos aspectos, con las formas idiopáticas de HAP. Se comenta muy especialmente el muy discutible papel de los inmunosupresores en el tratamiento de la HAP en estos pacientes. Aunque la supervivencia de los pacientes con HAP asociada a LES se considera inferior a la observada en HAP idiopática, en diferentes trabajos se ha comprobado que es más favorable que la de observada en los pacientes con HAP asociada a ES.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández MJ et al. Rev Esp Hipert Pulm 2015; 5: 15-24.

Como complemento a los otros dos trabajos relativos a dos variantes de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) asociadas a HAP que hemos comentado en este número de Cuadernos, esclerosis sistémica (ES) y miopatías inflamatorias primarias (MIP), nos parece adecuado cerrar el círculo haciendo alusión a este otro trabajo a la HAP en pacientes con LES en las que se realiza una amplia revisión de la literatura junto con la exposición de nuestra propia experiencia. En primer lugar se considerarán las distintas modalidades de HP que se pueden asociar con el LES: por enfermedad tromboembólica (ETE), por cardiopatía izquierda (CI),

LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS (CDM) SE ACUMULAN A NIVEL MEDULAR EN LA TRANSICIÓN DE MGUS A MIELOMA MÚLTIPLE Y GENERAN UN MECANISMO DE ESCAPE INMUNE DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Patrizia Leone, Simona Berardi, Maria Antonia Frassanito. Blood 2015, 126 (12): 4595-611

En este artículo de revista Blood, Leone et al. describen un nuevo mecanismo mediado por las células dendríticas medulares (CDM), que produce un defecto en el reconocimiento y función efectora de los linfocitos T-CD8 sobre las células tumorales de pacientes con mieloma múltiple (MM).

Como resultado de la aplicación actual de nuevos agentes antimieloma y terapias más intensivas antimieloma

ma como el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) y consolidación/mantenimiento post-TASPE, una pequeña, pero creciente subpoblación de pacientes afectados de MM permanecen en Remisión Completa prolongada, con supervivencia libre de progresión (SLP) superior a 10 años (Barlogie et al). Actualmente aproximadamente un 30% de pacientes con MM alcanzan la curación con este tipo de procedimientos, inferior en caso de pacientes de alto riesgo citogenético.

Los mecanismos de la evasión o escape inmune de las células tumorales en MM son múltiples, e incluye: disminución en la expresión de moléculas HLA, expresión reducida de antígenos tumorales, aumento de expresión de ligandos inhibidores, como PD-L1 y PD-L2 (programmed cell death ligand), reclutamiento de

HEMATOLOGÍA



Francisca Hernández Mohedo

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

células T reguladoras (Treg) y myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Paralelamente, el microambiente medular también juega un papel crucial en la proliferación celular y resistencia a apoptosis, mediada por citocinas (IL-6, CXCL12), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), células mesenquimales, etc.

En este artículo, Leone et al, analizan simultáneamente en 20 controles sanos, 20 pacientes con Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y 20 pacientes con MM sintomático, la presencia de CDM mieloides y plasmocitoides (CDsM y CDsP) y muestran que estas se acumulan a nivel medular durante la transición de MGUS a MM y evidencian en pacientes con mieloma, un nuevo mecanismo de escape inmune de las células tumorales de pacientes con MM, mediado por las células dendríticas a nivel medular (CDM).

Tras la fagocitosis de las células plasmáticas apoptóticas, vía CD91, las células dendríticas medulares activan la proliferación y función citotóxica de los linfocitos T-CD8. Sin embargo, estas mismas células CDs, sobre células tumorales de MM no apoptóticas, con sobreexpresión

CD28 (molécula coestimuladora de células), reducen la expresión de subunidades de proteosoma a nivel celular, críticas en el procesamiento de antígenos tumorales, permitiendo su evasión inmune HLA clase I- T-CD8+ (Figura 1).

Una importante cuestión es si este mecanismo de evasión, puede trasladarse a uso clínico, mediante el diseño de agentes inhibidores de anti-CD28, tales como CTLA4-immunoglobulin o inhibidores de CD28 vía PI3K-AKT, con la finalidad de restaurar la inmunocompetencia anti-MM, o diseño de células T con expresión de myeloma-directed chimeric antigen receptors (CARs), que puedan bypassar el bloqueo inmune antitumoral⁵⁻⁸.

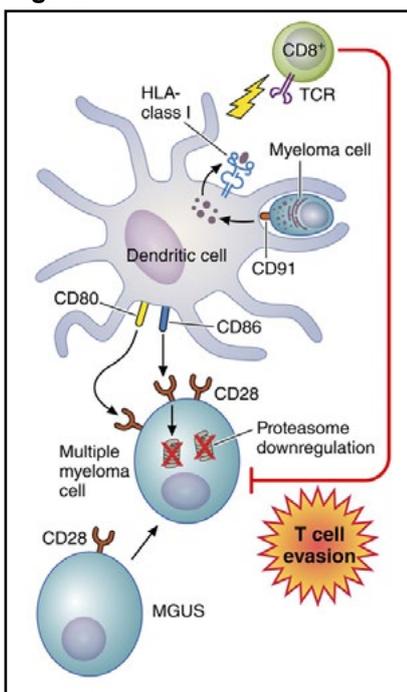
Comentarios

Múltiples estudios especulan con la hipótesis de que la transición de MGUS a MM sintomático, está mediada por defectos funcionales en las CDs.

Este interesante estudio realizado Leone et al sobre médula ósea de pacientes con MM, MGUS y controles, muestra que las células dendríticas mieloides (mCDs) y plasmocitoides (pCDs) se acumulan a nivel medular en la progresión de MGUS a MM y sugieren un efecto dual y opuesto de estas células: activación de Linfos T-CD8 frente a células plasmáticas apoptóticas e inversamente protección de células tumorales plasmáticas frente a la acción citotóxica mediada por Linfos T-CD8, lo que debe ser considerado en el diseño de estrategias de inmunoterapia antitumoral frente a MM para inmunovigilancia en MGUS y reducir inmunotolerancia en MM.

Leone et al. enfatizan la necesidad de una terapia dirigida a ambos defectos a nivel células efectoras y de MM para optimizar la eficacia de la inmunoterapia anti-MM y aumento en la sensibilidad de las células tumorales del MM al ataque inmune.

Figura 1.



ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

EFICACIA DE LOS anti-TNF ALFA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET GRAVE O REFRACTARIA.

H. Vallet, S. Riviere, For The French Behçet Network. Journal of Autoimmunity 62 (2015) 67-74.

Estos autores nos describen los resultados del estudio multicéntrico retrospectivo realizado sobre la eficacia y seguridad de los anti-TNF (principalmente Infliximab y Adalimumab -IFX Y ADA-) en 124 pacientes

con manifestaciones graves o refractarias de la enfermedad de Behçet, durante un periodo de seguimiento medio de 21 meses (7-36). Las principales conclusiones extraídas de este trabajo, es que los anti-TNF son efectivos en todas las formas graves y/o refractarias de la EB, tanto en las manifestaciones oculares como en las extraoculares (mucocutáneas, articulares, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinales). La tasa de respuesta global (completa y parcial) fue de 90.4%. La respuesta comple-

ta la alcanzaron un 50,7% de los pacientes y una respuesta parcial en el 39,7%. Solo un 9,6% de los pacientes no respondieron. Los anti-TNF mejoraron la uveítis en el 96,3% de los pacientes, aunque en el análisis multivariable, la vasculitis retiniana estuvo negativamente asociada a la respuesta completa con los anti-TNF (OR=0.33 (0.12-0.89); p=0.03). Los anti-TNF mejoraron las manifestaciones cutáneas en el 88% de los pacientes, en el 77% con manifestaciones articulares, en el 77,8% de los pacientes con clínica gastrointestinal, en el 92,3% de los que tenían enfermedad del SNC y en el 66% de los que tenían manifestaciones cardiovasculares.

IFX y ADA tuvieron el mismo perfil de eficacia y seguridad. No se encontró diferencia con respecto a la eficacia de anti-TNF en monoterapia o en combinación con otro inmunosupresor. Disminuyó significativamente la tasa de recaídas. En un tercio de los pacientes hubo que cambiar el anti-TNF a otro anti-TNF por fracaso del primero; la respuesta terapéutica a la segunda línea de anti-TNF fue equivalente en eficacia a la de primera línea. Se consiguió disminuir de forma significativa la dosis de corticoides. No se encontraron diferencias con respecto a los efectos secundarios entre pacientes tratados en monoterapia con anti-TNF o en asociación con otro inmunosupresor.

Un 28% de los pacientes tuvieron efectos secundarios y necesitaron interrumpir el tratamiento por ello en el 13% de los casos.

En el 2014, un grupo de trabajo español (Vanessa Calvo-Río, Ricardo Blanco, Emma Beltrán, and Miguel A. González-Gay) publicó sus resultados del tratamiento anti-TNF en pacientes con uveítis refractaria debida a la enfermedad de Behçet: seguimiento durante un año en 124 pacientes. En este caso los pacientes fueron tratados con IFX o ADA junto con corticoides solo en 25 pacientes y en combinación con otro IS sintéticos en 99 pacientes. Después de un año de seguimiento la respuesta clínica ocular completa la alcanzaron el 67.7% de los pacientes, consiguiéndose una respuesta rápida y sostenida.

El número de efectos secundarios contabilizados por este grupo fue menor que en el anterior trabajo. Aunque las conclusiones fueron similares en cuanto a la acción de los anti-TNF a nivel de la uveítis por EB, sus resultados fueron mejores en general y en particular en la vasculitis retiniana y en el edema macular quístico al final del periodo de un año.

Comentarios

Después de lo comentado esta claro que los anti-TNF son eficaces en la enfermedad de Behçet, aunque no todo lo deseado. Hecho en falta una estandarización en la utilización de estos tratamientos: ¿qué dosis de carga y de mantenimiento es la más adecuada?, ¿qué dosis y forma de administración de los corticoides deben ser empleados al inicio del tratamiento con anti-TNF?, ¿se debe continuar con los otros IS?, ¿a qué régimen?. Probablemente estas pequeñas diferencias influyan en los resultados clínicos.

INTERFERON PEGILADO- α -2B REDUCE LAS NECESIDADES DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET CON SUPRAREGULACIÓN DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS Y REDUCCIÓN DE LAS TH17

S Lightman, S R J Taylor, C Bunce, H Longhurst. Ann Rheum Dis 2015;74:1138-1144

Estos autores realizan en Reino Unido un ensayo clínico controlado, ciego simple, multicéntrico. En él quisieron determinar si el tratamiento con peginterferon- α -2b en dosis de 0,3 μ g/kg/semana, durante 26 semanas, añadido al tratamiento estándar (inmunosupresores y corticoides), obtenía diferencias significativas al conseguir dosis de corticoides (CT) menores a 10 mg/día en los meses 10-12 a partir del inicio del tratamiento, comparando con los tratados solo con inmunosupresores (IS) y CT. Entre los objetivos secundarios incluyeron la evaluación a los 3 años

del número de recaídas, la dosis media de CT y de IS que se necesitaron para el control de la enfermedad, y la calidad de vida. Adicionalmente, se calculó la dosis media diaria de CT durante los meses 25 a 36 desde el inicio del tratamiento. Además de estos resultados clínicos evaluaron la respuesta de las células T reguladoras (Tregs) y las células T.

Para ello reclutaron a 72 pacientes con Enfermedad de Behçet (EB) tanto con manifestaciones oculares y/o sistémicas, de los cuales 61 completaron el seguimiento al año y 50 a los 3 años. En el mes 10-12 no se encontraron diferencias en la dosis de CT o IS entre los dos grupos de tratamiento (OR ajustada 1,04, 95% IC 0,34-3,19). Un análisis post hoc reveló que en los pacientes que tomaban CT al inicio, las dosis de CT fueron significativamente menores en los que se administraba peginterferon- α -2b (6,5 mg/día (5-15)), comparado con el grupo no interferón (10 mg/día (8,25-16,5), p=0,039). También encontraron una tendencia hacia una mejora en la calidad de vida que se hizo significativa a los 36 meses (p=0,008). Esto estuvo asociado con un significativo aumento en las Tregs y un descenso en las células Th17. El perfil de seguridad fue similar, con eventos adversos en un 10% en ambos grupos.

Los autores concluyen que la adición de peginterferon- α -2b al régimen terapéutico estándar no reduce significativamente la dosis de CT al año. Sin embargo el análisis post-hoc demostró que aquellos que tomaban CT basalmente la adición de peginterferon- α -2b tenían una reducción significativa en la dosis de CT con una mejoría significativa en la calidad de vida y una tendencia a la reducción de otros IS. Este efecto fue visto al año y estuvo asociado con un aumento en las células Treg sugiriendo un posible modo de acción del INF.

Comentarios

La primera impresión, al ver publicado un ensayo clínico sobre una opción terapéutica en cualquier enfermedad compleja como lo es la EB, es de alegría; con la lectura van apareciendo otras sensaciones que la van

empañando. Por un lado, las conclusiones no son muy positivas y si a eso se añade que la metodología del trabajo está poco clara, el desánimo

es mayor. En lo que entiendo, hay una pérdida de pacientes que cuestiona la validez del estudio; no se cómo los revisores no lo tuvieron en

cuenta. Al final, la impresión que me queda es que este trabajo parece un intento de rescate del Interferon ante el advenimiento de los anti TNF.

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.

PREDICTORES CLÍNICOS DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LAS TIOPURINAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Moran GW, Dubeau M-F, Kaplan GG, et al. World J Gastroenterol 2015; 21(25): 7795-7804

En pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) moderada y grave, el tratamiento con tiopurinas (mercaptopurina-MP- y su pro-fármaco azatioprina -AZA-) consigue la reducción del uso de corticoides y el mantenimiento de la remisión. Sin embargo, este beneficio contrasta con los efectos adversos de la medicación inmunosupresora, que conducen al cese de tratamiento en 9-25% de casos.

Los autores de este estudio evalúan el abandono del tratamiento con tiopurinas debido a los efectos adversos en pacientes con EC e investigan las características clínicas asociadas a dichos efectos adversos. Se diseña un estudio retrospectivo con una cohorte de pacientes con EC revisados entre Agosto de 2010 y Junio de 2012, identificados a partir de la base de datos Alberta Inflammatory Bowel Disease. Se identificaron 351 pacientes en tratamiento actual o previo con tiopurinas. Se excluyen del estudio pacientes con EC que no han recibido tratamiento con tiopurinas, y pacientes con colitis ulcerosa, indeterminada o microscópica.

Después de una mediana de seguimiento de 5,8 años, el 31,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento con tiopurinas. Las causas del cese de tratamiento fueron: en el 7,1% por reacciones de hipersensibilidad; en 6,2% por pancreatitis aguda; en 5,4% por intolerancia gastrointestinal; en 3,7% por leucopenia; en 3,4% por hepatotoxicidad; en 1,1% por infección (dos casos por absceso intraabdominal, un caso de molluscum contagiosum y un caso de coccidiomicosis pulmonar); y en el 4,3% por otras causas.

En el análisis ajustado por edad y género se demostró que los pacientes que habían iniciado el tratamiento con tiopurinas siendo mayores de 40 años tenían más probabilidades de cesar el tratamiento al compararlos con los menores de 40 años ($p=0,007$). Además, entre los pacientes mayores de 40 años en el momento de iniciar la prescripción, eran las mujeres las que tenían una probabilidad 4 veces mayor de abandono de tratamiento debido a la aparición de efectos adversos que las menores de 40 ($OR=4$; IC 95% 1,9-8,3).

En el análisis multivariante estratificado por sexo ($p=0,04$), el sexo femenino y la edad mayor de 40 en el momento de la prescripción de tiopurinas se asoció a un incremento de riesgo significativo del cese del tratamiento debido a efectos adversos ($OR=2,8$; IC 95% 1,4-5,6).

Este incremento de riesgo por edad no se observó entre los varones ($OR=0,9$; IC 95% 0,4-2,1).

Se analizó la influencia de otras variables: localización y comportamiento de la enfermedad según Clasificación de Montreal, enfermedad perianal, historia de tabaquismo, resección intestinal previa al tratamiento con tiopurinas, uso previo de corticoides y aminosalicilatos, y tratamiento concomitante con anti-TNF. Ninguna de estas variables se asoció con el cese del tratamiento tiopurínico secundario a la aparición de efectos adversos. Incluso en aquellos pacientes expuestos a tratamiento anti-TNF se mostró una menor tasa de abandono por efectos adversos.

Comentarios

Los autores resaltan la relevante prevalencia de efectos adversos e intolerancia de las tiopurinas, sobre todo en mujeres con EC mayores de 40 años, y sugieren que las estrategias de tratamiento combinado con anti-TNF y la monoterapia a largo plazo con tiopurinas podrían no ser fáciles de llevar a cabo.

Los resultados de este estudio podrían tener potenciales implicaciones clínicas. El mayor riesgo de toxicidad en mujeres que no están en edad fértil pueden hacer replantearnos el manejo terapéutico de la enfermedad en ellas, optando por otros inmunomoduladores como el metotrexato.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

USO DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. RECOMENDACIONES EULAR-PRESA N

Colebatch-Boum AN, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207892

Un grupo de 16 expertos de 9 países han trabajado para intentar elaborar unas recomendaciones para el uso de la imagen en el diagnóstico y manejo de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Para ello hicieron una primera reunión en la que elaboraron 11 preguntas claves. Sobre estas se hizo una búsqueda sistemática de la literatura. Se incluyeron las siguientes modalidades de pruebas de imagen: radiografía convencional (Rx), ecografía, RNM, TC, escintigrafía y tomografía por emisión de positrones. Posteriormente tuvo lugar una segunda reunión en la que se elaboraron, discutieron y consensuaron 9 puntos que denominaron “puntos a considerar”, ya que el grupo de expertos consideró que no había suficiente evidencia para hacer recomendaciones. Estos 9 puntos se presentan en el artículo con el nivel de evidencia, grado de recomendación y nivel de acuerdo.

Los puntos son:

1. La ecografía y RNM son superiores a la exploración clínica en la evaluación de inflamación articular.
2. Cuando hay dudas diagnósticas clínicas, la Rx, ecografía o RNM pueden utilizarse para mejorar la certeza del diagnóstico de AIJ. Pueden ayudar a realizar el diagnóstico diferencial.
3. Para detectar daño articular se puede utilizar Rx, sin embargo la

ecografía y RNM pueden detectar daño de forma más precoz que la Rx.

4. El uso de la RNM es especialmente útil para detectar afectación axial e inflamación en la articulación temporomandibular (ATM).
5. Se puede considerar el uso de la imagen en AIJ como un indicador pronóstico. La inflamación persistente en la ecografía o RNM pueden predecir daño articular posterior.
6. La ecografía y la RNM pueden utilizarse para monitorizar la actividad de la enfermedad.
7. Considerar la imagen para evaluar de forma periódica el daño articular. La modalidad de imagen dependerá de la articulación a evaluar.
8. La ecografía puede utilizarse para mejorar la realización de inyecciones intraarticulares.
9. Ecografía y RNM pueden detectar inflamación en un paciente clínicamente sin actividad de la enfermedad. Esto puede tener implicaciones en la monitorización.

Todos los puntos alcanzaron un nivel de evidencia 3b, excepto el punto 5 que tuvo nivel de evidencia 4. En todos ellos el grado de recomendación es C.

Comentarios

El grupo de trabajo hace unas importantes consideraciones para interpretar los puntos:

- La AIJ es un grupo heterogéneo de enfermedades y actualmente no hay información de imágenes en relación con las diferentes categorías de la AIJ.
- Hay muy pocos datos de las características de la imagen de las articulaciones durante el crecimiento y desarrollo del aparato locomotor de los niños sanos.

- La inflamación articular en determinados momentos del desarrollo puede causar daño estructural específico.
- Una modalidad de imagen puede ser apropiada en función de la edad, radiación a la que exponemos al paciente y necesidad de sedación.

Todavía quedan muchos puntos sin resolver en relación a las pruebas de imagen para diagnosticar y manejar a los pacientes con AIJ. Aunque sin duda son una herramienta muy útil, si se utilizan de forma racional, y que cada vez empleamos más, aún existen muy pocos estudios en niños y muchas diferencias en cuanto a disponibilidad y experiencia en función de los centros.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

ter Haar NM, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207546

Dada la rareza de las enfermedades autoinflamatorias (EAI) las guías de tratamiento basadas en la evidencia son insuficientes.

En 2012 una iniciativa europea llamada SHARE (Single Hub and Access point for Paediatric Rheumatology in Europe) se propuso optimizar y difundir regímenes de diagnóstico y tratamiento para niños y adultos jóvenes con enfermedades reumatológicas. Uno de sus propósitos fue proveer de recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de tres de las más importantes EAI de herencia monogénica: **Síndrome periódico asociado a la criopiridina (CAPS), síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral**

(TRAPS) y **deficiencia de mevalonato kinasa** (MKD). Los autores nos exponen estas recomendaciones. Se realizaron utilizando los procedimientos de trabajo estandarizados de la "European League Against Rheumatism". Se convocó a un comité de expertos formado por pediatras y reumatólogos. Se evaluaron las recomendaciones derivadas de la revisión sistemática de la literatura, a través de encuesta online, y posteriormente se discutieron en reuniones de consenso, utilizando la "Nominal Group Technique". Las recomendaciones se aceptaron si se conseguía un consenso mayor del 80%:

a) CAPS: Los inhibidores de la interleucina-1 (antiIL-1) están indicados en todo el espectro de la enfermedad y a cualquier edad. Para prevenir daño orgánico se deben iniciar tan pronto como sea posible en pacientes con enfermedad activa. No existe evidencia de la eficacia de otras terapias biológicas ni de fármacos modificadores de la enfermedad. Se podrían utilizar AINES y corticoides en ciclos cortos como

terapia adyuvante, nunca como terapia de mantenimiento.

B) TRAPS: Ciclos cortos de corticoides, asociados o no, a AINES, son efectivos para detener el brote inflamatorio, aunque su efecto disminuye a lo largo del tiempo, necesitando incrementar las dosis para obtener respuestas similares. Los antiIL-1 son beneficiosos en la mayoría de los pacientes. Etarnecept (ETN) es útil en algunos pacientes, pero su efecto también disminuye con el tiempo. En los casos de ataques frecuentes o inflamación subclínica persistente, se recomienda la terapia de mantenimiento con anti IL-1 o ETN para limitar la exposición a corticoides, pudiendo intercambiarse entre ellos en caso de ineficacia o intolerancia.

c) MKD: Ciclos cortos de corticoides, asociados o no, a AINES pueden ser efectivos para disminuir el ataque inflamatorio. Ciclos cortos con anti IL-1 pueden ser efectivos para la detención del ataque inflamatorio permitiendo ahorrar corticoides. En los casos de ataques frecuentes o inflamación subclínica persisten-

te, se recomienda terapia de mantenimiento con anti IL-1 o ETN para limitar la exposición a corticoides. Si un anti IL-1 no es efectivo o no se tolera, se puede intercambiar por otro anti IL-1 u otro agente biológico (antiTNF- α o anti IL-6). En casos graves y enfermedad refractaria se podría considerar trasplante alogénico de células madres.

Comentarios

Las terapias biológicas han mejorado dramáticamente el pronóstico de los pacientes con EAI, fundamentalmente en pacientes con CAPS tratados con antiIL-1. Sin embargo la evidencia que apoya el uso de biológicos para los casos de TRAPS y MKD es todavía limitada. A pesar de que la mayoría de las recomendaciones hechas por los autores tiene un nivel de evidencia C y D, y dependen principalmente de la opinión del experto, esta iniciativa proporciona unas recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y monitorización del CAPS, TRAPS y MKD que contribuirán a optimizar el manejo de estos pacientes.

NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

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

TERAPIA ANTICOMPLEMENTO EN NEFRITIS LÚPICA

Pickering MC et al. *Rheumatology* (Oxford). 2015 Aug 27. pii: kev307.

En este artículo se presenta un caso clínico de una paciente de 14 años diagnosticada de LES. Inicialmente recibe tratamiento con esteroides e hidroxiquina, con buena respuesta y desarrollo posterior de ne-

fritis lúpica proliferativa difusa que requiere tratamiento con ciclofosfamida, rituximab, micofenolato y tacrolimus a lo largo de la evolución (4 años) por recaídas, respuesta incompleta y deterioro de función renal en ese periodo. En 4 biopsias realizadas durante el mismo se observa persistencia de actividad de la nefritis, con tinción + para C9 en tejido renal, lo que indica actividad del complejo terminal del comple-

mento, por lo que decidieron iniciar tratamiento con eculizumab. Tras el inicio de tratamiento mejoró la función renal. El tratamiento se mantuvo 2 meses (6 dosis, 1200 mg/dosis), con persistencia de remisión tras la retirada del mismo y constatación de ausencia de actividad en una nueva biopsia realizada 18 meses tras cese del tratamiento. Del mismo modo se observó ausencia de depósitos de C9 en riñón

en esa muestra, por lo que estos autores indican que eculizumab podría ser una terapia útil en el tratamiento de nefritis lúpica refractaria a otros tratamientos, sin que sea necesario observar microangiopatía trombótica. La utilización de eculizumab estaría limitada a la presencia de 1 de estos 2 criterios: presencia de microangiopatía trombótica o demostración de actividad de C5 en el riñón, como en este caso.

Comentarios

Aunque la importancia del sistema del complemento en la patogenia del LES se reconoce desde hace mucho tiempo, la utilización de inhibidores del complemento como terapia en esta patología no ha sido utilizada hasta fechas recientes.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor C5 del sistema del complemento, e impide su escisión, con lo que se evita la formación del complejo de ataque de membrana (CAM). Está indicado para tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico, situaciones potencialmente letales y donde ha demostrado alta eficacia.

En patologías autoinmunes el eculizumab se ha empezado a usar los últimos años, aunque por el momento los estudios publicados son, en general,

reportes de casos aislados o pequeñas series, limitados a terapia de rescate o ante situaciones con riesgo vital. Las experiencias más numerosas son en el contexto del SAF catastrófico, pero también se ha utilizado en glomerulonefritis (Glomerulopatía C3 y Nefropatía IgA), esclerodermia, y otras situaciones que amplifiquen la actividad del complemento.

Este tratamiento es extremadamente caro, por lo que las indicaciones deben ser restringidas (además no es fácil su autorización por parte de la administración sanitaria).

En el siguiente artículo se revisan las evidencias en modelos experimentales que apoyan el uso de terapias anticomplemento en varias enfermedades autoinmunes.

EL COMPLEMENTO COMO DIANA EN EL TRATAMIENTO DEL LES Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Barilla-Labarca et al. Clin Immunol. 2013 Sep;148(3):313-21.

Se revisa la activación de las 3 vías del complemento: en todos los casos se produce una convertasa de C3, que lo escinde. C3 escindido por un lado se deposita en superficies celulares, resultando en amplificación de la respuesta inmune sobre las mismas, y por otro en la formación de la C5 convertasa, que favorece la formación de CAM que produce destrucción celular. La vía alterna está activa constitutivamente, y se requiere de una regulación exquisita para evitar daño a superficies celulares propias (regulación a través de Factor H, Factor I y MCP).

El buen funcionamiento del complemento es esencial para el aclaramiento de células apoptóticas e inmunocomplejos. Por ello, déficits genéticos en componentes de la vía del C, pueden favorecer el desarrollo de LES y otras enfermedades autoinmunes. El déficit de C3 está ligado a infecciones y, en modelos murinos, a errores en el procesamiento de los inmunocomplejos, que conduce a daño no mediado directamente por C. Para evitar el desarrollo de patología es necesario un fino balance entre un manejo adecuado de los inmunocomplejos y el daño inflamatorio derivado de la activación incontrolada del complemento.

Los distintos modelos preclínicos analizados en este artículo:

La mayoría realizados en ratones que desarrollan espontáneamente un síndrome autoinmune con aumento de ANA y glomerulonefritis.

- Modelos dirigidos al bloqueo de C5.
- Modelos murinos de enfermedad autoinmune con déficit de Factor B y Factor D del complemento.
- Administración de CRRY soluble (proteína murina similar a MCP humana, que protege del daño del C en superficies celulares).
- Proteína de fusión CRRY/CR2 (receptor de cel B que reconoce pro-

ductos de degradación de C3).

— Proteína de función CR2-FactorH.

En general se observa en todos los modelos disminución de la actividad a nivel renal, con mejoría de función renal, reducción del daño histológico y aumento de supervivencia (no del todo consistentes en todos los estudios). El riesgo de alguno de estos tratamientos fue la reducción del aclaramiento de inmunocomplejos.

— La inhibición de la activación de C vía CRRY evitó la pérdida fetal y el retraso de crecimiento en SAF murino.

— Inhibición del Complemento en EAls en humanos.

Se ha realizado un EC en 24 pacientes con LES. Unicéntrico, doble ciego, randomizado, frente a placebo. Administración de dosis única de eculizumab y seguimiento durante 2 meses para evaluar seguridad y farmacocinética. No se han observado efectos adversos graves. La Vm del fármaco fue de 7,4 días y se observó bloqueo del complemento durante 10 días. No se observaron con una única dosis cambios en parámetros clínicos, analíticos y SLEDAI. Este ensayo muestra la seguridad de una dosis única de eculizumab y su capacidad de bloquear la actividad hemolítica del complemento durante un tiempo prolongado (10 días) en pacientes con lupus.

Se comenta también la utilidad e la inhibición del complemento en otras enfermedades autoinmunes, lo que no es objeto de este comentario.

Comentarios

Por todo lo anteriormente referido, aunque la utilización de inhibidores de complemento en enfermedades reumáticas es todavía escaso, su uso en el LES parece científicamente justificado. Se debe balancear la reducción en la actividad de la enfermedad y la prevención del daño tisular con la preservación de los mecanismos de aclaramiento inmune y la ausencia de complicaciones infecciosas. Todo esto hace necesario la realización de ensayos clínicos que posicionen estos fármacos tan prometedores (aunque tan costosos) en su lugar.

VIII CONGRESO
DE LA
ASOCIACIÓN
ANDALUZA
DE
ENFERMEDADES
AUTOINMUNES
SEVILLA
JUNIO DE 2016 (fecha por determinar)

Más información en:
congresos@gestiondeviajes.com

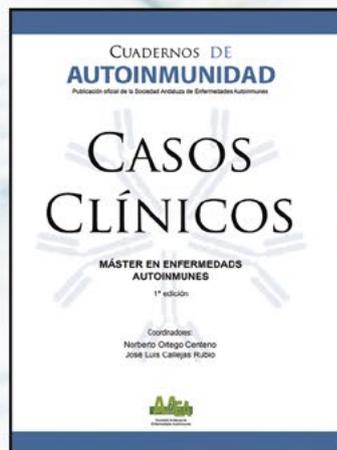


Próximos eventos:



Taller de cuidado de úlceras digitales en Esclerodermia.
Granada, febrero de 2016.

VIII Congreso de la AADEA. Sevilla, junio de 2016.



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

Norberto Ortego Centeno
José Luis Callejas Rubio

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

Con la colaboración de:

abbvie

 **ACTELION**

AMGEN

 **gsk** GlaxoSmithKline


Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes