

Cuadernos de **Autoinmunidad**

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REPORTAJE

■ **Terapia biológica en la dermatología actual**

REPORTAJE

■ **Papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes e inmunidad innata**

2 · EDITORIAL

Segundo número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

43 · RESÚMENES

3 · REVISIONES

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

Editorial

Cuadernos de Autoinmunidad Año 2 Volumen1

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



Comité Científico

Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Revisores:

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

Edición y maquetación Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Impresión

Alba impresores

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

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

Cuadernos de Autoinmunidad Segundo número

Queridos amigos,

Es un auténtico placer presentaros el 2º número de Cuadernos de Autoinmunidad. En él hemos incluido dos artículos de fondo que creo pueden ser del interés de todos: el primero, firmado por el Dr José-Manuel Quesada, dedicado a la vitamina D y las enfermedades autoinmunes y el segundo, por los Dres Ruiz Villaverde y Daniel Sánchez Cano, al papel de las terapias biológicas en Dermatología.

En el capítulo de comentarios hemos ampliado el espectro de especialidades, con la incorporación de un apartado dedicado a genética en enfermedades autoinmunes y otro a patología autoinmune en dermatología. Además, al coincidir este número con nuestro 3º Congreso, se han incorporado los resúmenes enviados al mismo, lo que ha contribuido, notablemente, a enriquecer nuestra publicación.

La acogida del primer número superó nuestras expectativas. Espero que la del segundo sea, al menos, similar.

Por último quiero agradecer, una vez más, el esfuerzo realizado por parte de todos los que han hecho posible este proyecto.

Un fuerte abrazo

Norberto Ortego Centeno





JM Quesada-Gómez

Unidad de I+D+i. Sanyres. Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. RETICEF.

PAPEL DE LA VITAMINA D EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES E INMUNIDAD INNATA

INTRODUCCION

En los últimos años se ha producido una revolución en el conocimiento de la vitamina D. Además de su reconocido papel en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y de la salud ósea a lo largo de toda la vida, la denominada “vitamina” D tiene múltiples efectos extra-esqueléticos, beneficiosos para el organismo en su conjunto. De hecho, ha dejado de ser reconocida como vitamina, para pasar a ser un sistema endocrino: el sistema endocrino de la vitamina D [SEVD].

En el SEVD, el calcifediol o 25 hidroxivitamina D₃ (25OHD₃) resulta crítico, porque, además de ser el indicador clínico del estatus corporal en vitamina D, constituye el sustrato imprescindible para la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃ o calcitriol) no solo en el riñón, sino también en la mayoría de órganos y tejidos, en los cuales ejerce su acción por mecanismos endocrinos o auto-paracrinos (1).

Aunque no hay un consenso universal establecido sobre los niveles óptimos de 25OHD (a lo que contribuye la variabilidad entre los métodos disponibles para medirlo), cada vez es mayor el acuerdo en que el

estatus óptimo de vitamina D, que asegura la salud ósea, se obtiene con una concentración de calcifediol mayor de 30 ng/mL (multiplicar por 2'5 para pasar a nmol/L) (1). La evidencia disponible sugiere que, probablemente, se requieren niveles de 25OHD más altos para asegurar otros objetivos de salud (2).

Niveles insuficientes de calcifediol constituyen una pandemia que afecta a más de la mitad de la población mundial: niños, jóvenes, adultos, mujeres posmenopáusicas y ancianos (si tienen fracturas osteoporóticas, la prevalencia de niveles bajos de 25OHD₃ llega al 100%) (1). En España, se reproduce esta situación de insuficiencia en 25OHD₃ independientemente de la zona geográfica considerada, como han puesto de manifiesto la mayoría de los autores (3), y ha confirmado un estudio transversal llevado a cabo en unidades de estudio y tratamiento de osteoporosis en todo el país al final de la primavera. Un 76% de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas sin tratamiento, y un 63% de mujeres con tratamiento de osteoporosis, presentan niveles de calcifediol por debajo de 30 ng/ml.

La insuficiencia en vitamina D a lo largo de toda la vida, puede resul-

tar trascendente por el impacto que sobre la función de los sistemas inmune, cardiovascular, metabolismo glucídico/diabetes mellitus y cáncer, entre otros, ejerce el SEVD (1). Aquí vamos a revisar el efecto que tiene sobre el sistema inmune.

Todas las células del sistema inmune expresan, constitutivamente o tras estimulación inmune, la enzima CYP27B1 (1-αOHasa), que conduce a la formación de 1,25(OH)₂D₃ a partir del sustrato disponible de 25OHD₃, y el receptor de la vitamina D (VDR), a través del cual la 1,25(OH)₂D₃ ejerce importantes acciones inmunomoduladoras, tanto sobre el sistema inmune adquirido como innato [Figura1] (1).

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO

El SEVD, y en particular la 1,25(OH)₂D₃, ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema inmune adquirido. Frena la proliferación y producción de inmunoglobulinas y retrasa la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas (5,6). La 1,25(OH)₂D₃ inhibe la proliferación de linfocitos T (7), preferentemente los linfocitos T helper (Th)-1 capaces de producir IFN-γ e IL-2 y activar macrófagos (8). Esas acciones previenen una

Reportaje · Papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes e inmunidad innata

posterior presentación del antígeno y reclutamiento de linfocitos T, mediadas por IFN γ y la proliferación linfocitaria T mediada por IL-2. Por el contrario, la producción linfocitaria de IL-4, IL-5, e IL10 puede ser promovida por la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (9), cambiando el balance a un fenotipo Th2.

También la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ aumenta los linfocitos reguladores T CD4+/CD25+ (Treg) mediante la expresión de FoxP3 y producción de IL-10 (10). La IL-10 constituye uno de los mecanismos por los que Treg bloquea el desarrollo de las Th1.

Parte de estas acciones sobre la proliferación y diferenciación linfocitaria T celular se deben a la acción de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sobre células dendríticas al reducir su capacidad presentadora de antígenos. La 1,25(OH) $_2$ D $_3$ es un inhibidor potente de la maduración de células dendríticas a células presentadoras de antígeno y de la expresión de MHC clase II y proteínas co-presentadoras de antígeno (11).

El impacto de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sobre el desarrollo y función de los linfocitos Th17 ha sido descrito más recientemente. Muchos de los efectos de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sobre diversas enfermedades autoinmunes, previamente atribuido a la inhibición del desarrollo y la función de linfocitos Th1, son ahora atribuidos a la inhibición del desarrollo y función de Th17 (12).

Todas estas acciones inmunomoduladoras del SEVD inhibiendo la activación del sistema inmune adquirido, parecen ser beneficiosas sobre el desarrollo, aparición y evolución de las enfermedades autoinmunes.

La 1,25(OH) $_2$ D $_3$ y análogos más potentes, han demostrado su capacidad para reducir la aparición de enfermedades autoinmunes en modelos animales de experimentación espontáneos o inducidos, tales como la diabetes mellitus tipo 1 en ratones NOD, encefalitis alérgica experimental, nefritis o enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Asimismo, animales de experimentación deficientes en vitamina D, o sin VDR, están predispuestos a padecer enfermedades autoinmunes como la enfermedad intestinal inflamatoria crónica, entre otras (1).

La deficiencia en 25OHD $_3$ hace que ratones NOD, genéticamente predispuestos a padecer diabetes mellitus, tengan una incidencia mayor y más temprana de la expresión clínica de la enfermedad que ratones repletos en calcifediol (13). Estos datos han sido confirmados en varios estudios epidemiológicos en humanos. Los niños con raquitismo multiplican por tres el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 1 (14). Un aporte adecuado de vitamina D disminuye el riesgo de diabetes tipo 1. Un 26 % si toman aceite de hígado de bacalao (15), un 78% si toman 2000 UI/día de vitamina D, y hasta un 86% si tomaban más de 2000 UI/día (16). Como no se han medido niveles de calcifediol en las cohortes de niños estudiadas, no se puede indicar un umbral óptimo de niveles séricos de 25OHD $_3$ para reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (17).

Diversos estudios ecológicos, epidemiológicos y caso-control anidado, asocian una menor dis-

ponibilidad corporal de 25OHD $_3$ con un mayor riesgo de padecer esclerosis múltiple (EM). Vivir al norte del paralelo 37°N de latitud aumenta el riesgo de EM en más del 100% (18), mientras que vivir al sur del paralelo 35° lo disminuye en un 50% (19). Realmente, la irradiación UVA-B es un pobre predictor del estatus corporal en 25OHD $_3$ y esa relación es poco consistente, pero también las mujeres que toman 400 UI diarias de vitamina D reducen el riesgo de EM en un 40% (20).

Un estudio prospectivo anidado caso control entre más de 7 millones de jóvenes blancos de las fuerzas armadas de EEUU (148 casos vs. 296 controles), puso de manifiesto que niveles séricos de 25OHD $_3$ mayores de 20 ng/mL disminuyen el riesgo de padecer esclerosis múltiple, OR: 0.59 (IC:0.36-0.97), y si se alcanzan los 40 ng/mL, disminuye en un 62% (OR:0.38;IC:0.19-0.75) el riesgo de padecer más adelante la enfermedad, comparado con pacientes con niveles subóptimos de 25OHD $_3$ (<25 ng/mL) (21).

Varios estudios relacionan la disponibilidad para conseguir un estatus de vitamina D adecuado, evaluando la ingesta de vitamina D y la latitud (como subrogado de exposición solar) y niveles séricos de 25OHD con el riesgo de padecer artritis reumatoide (AR) y lupus, así como con la actividad de la enfermedad (19,22), pero otros trabajos que evalúan pacientes con la enfermedad más evolucionada no encuentran asociación (23,24).

En un modelo de regresión múltiple se ha descrito que existe

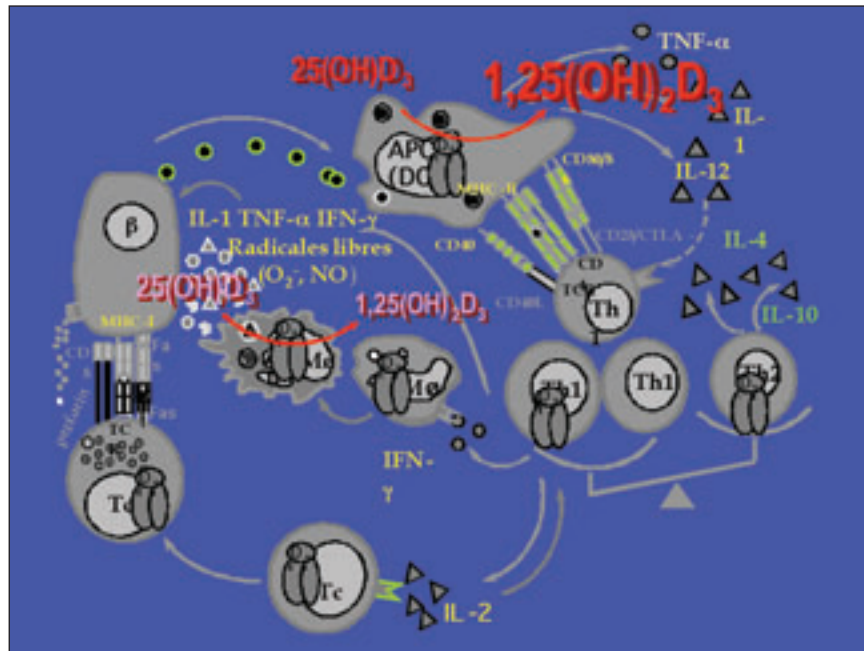


Fig 1.- La 1,25(OH)2D₃ inhibe la maduración de células dendríticas a células presentadoras de antígeno, genera una interesante y coordinada acción sobre la expresión de genes clave de las células T, como las interleuquinas IL1, IL2, IL12, IL17 e interferón γ y genes necesarios para la presentación de antígenos a las células T, como las MHC clase II y proteínas co-presentadoras. Ejerce efectos variables en la producción de IL4 y en la proliferación de células Th-2, promoviendo un aumento en la producción de IL-10. La 1,25(OH)2D₃ regula negativamente los linfocitos B y disminuye la producción y secreción de anticuerpos.

asociación entre el estatus de vitamina D basal (los niveles séricos de 25OHD₃) y la actividad de la enfermedad al inicio y la evolución de la enfermedad un año después ⁽²⁰⁾.

La supresión del sistema inmune adquirido tendría un coste elevado si condicionara vigilancia inmune disminuida y una menor respuesta a las infecciones. Por ello, además de modular la respuesta inmune adquirida, el sistema endocrino de la vitamina D potencia la respuesta inmune innata ⁽²⁵⁾.

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE INNATO

La exposición de monocitos/macrófagos, polimorfonucleares y células

epiteliales de la epidermis, encías, intestino, vagina, vejiga urinaria, bronquios y pulmones, etc..., a infecciones bacterianas, activa la expresión del receptor Toll-like TLR2/1- (receptores transmembrana para el reconocimiento de antígenos patógenos infecciosos), VDR y de CYP27B1, que en presencia de un sustrato adecuado (25OHD₃) sintetiza calcitriol. El cual, actuando sobre su receptor (VDR), induce la síntesis del péptido antimicrobiano catelicidina (CAM/hCAP18/LL-37), que asociado o no a especies reactivas de oxígeno tiene una acción bactericida ⁽²⁶⁾.

Aunque se ha descrito aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones en niños raquíuticos, la etiología podría ser multifacto-

rial y la evidencia aún no es suficientemente consistente. Sin embargo, un reciente meta-análisis asocia niveles bajos de 25OHD con un riesgo de tuberculosis activa ⁽²⁷⁾.

CONCLUSIONES

Dado el papel del sistema endocrino de la vitamina D, tanto en disminuir la respuesta autoinmune o el rechazo de órganos transplantados, como en potenciar los mecanismos de defensa innata a patógenos, y a la espera de estudios de intervención, el tratamiento con vitamina D3 o 25OHD₃, para conseguir niveles entre 30 y 70 ng/mL de 25OHD₃, debería ser una recomendación universal.

Reportaje · Papel de la vitamina D en las enfermedades autoinmunes e inmunidad innata

El calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), u otros análogos menos hipercalcemiantes como el paracalcitol, podrían emplearse como agentes inmunomoduladores en clínica humana, para disminuir dosis de agentes inmunosupresores convencionales.


BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 19; 357: 266-81.
- 2.-Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
- 3.-Quesada Gomez JM. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs today.* 2009. (En prensa).
- 4.-Quesada Gomez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramirez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007; 22: S309.
- 5.-Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J. Immunol* 2007; 179: 1634-47.
- 6.-Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.* 1984; 74, 657-61
- 7.-Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest* 1984; 74:1451-55
- 8.-Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S-08S.
- 9.-Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-80.
- 10.-Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23-33.
- 11.-Penna G, Adorini L. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164:2405-11.
- 12.-Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23-33
- 13.-Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 451-62.
- 14.-Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 1500-3.
- 15.-Stene LC, Jøner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:1128-34.
- 16.-Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005; 135:323-5.
- 17.-Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1247-1257.
- 18.-Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
- 19.-Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71-8
- 20.-Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2143-49.
- 21.-Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296:2832-8.
- 22.-Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:72-7.
- 23.-Nielen MM, van Schaardenburg D, Lems WF, van de Stadt RJ, de Koning MH, Reesink HW, et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3719-20.
- 24.-Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:530-5.
- 25.-Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 94-105.
- 26.-Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770 - 73.
- 27.-Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-119.



Ricardo Ruiz Villaverde. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.
Daniel Sánchez Cano. UEAS. Hospital San Cecilio. Granada.

TERAPIA BIOLÓGICA EN LA DERMATOLOGÍA ACTUAL

En el curso de los últimos años se ha producido la eclosión de las nuevas terapias biológicas en dermatología, si bien con cierto retraso respecto a otras especialidades, como la reumatología. La indicación princeps y aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es la psoriasis. Recientemente, la curiosidad y la investigación médica están ampliando poco a poco las indicaciones fuera de ficha técnica, de las que haremos una breve mención.

Psoriasis

En España la prevalencia de la psoriasis se estima en torno a un 1,4%. Básicamente presenta dos picos de incidencia¹: antes de los 30 años (psoriasis de inicio precoz) y después de los 50 años (psoriasis de inicio tardío). La etiopatogenia de la psoriasis es compleja y se sustenta en una base genética, de la que se han demostrado al menos 6 locus de susceptibilidad (PSOR1 a PSOR6) y factores ambientales desencadenantes como superantígenos infecciosos, traumatismos, fármacos y estrés².

La gravedad de la psoriasis se cuantifica en relación a tres índices:

a) PASI (Psoriasis Area Severity

Index), que mide el grado de eritema, descamación e infiltración cutánea con valores entre 0 y 72.

b) BSA (Body Surface Area) que se refiere al porcentaje de superficie corporal afectada.

c) DLQI (Dermatology Life Quality Index) o índice de calidad de vida en dermatología.

Cuando cualquiera de los tres índices, aunque fundamentalmente los dos primeros, tienen una puntuación superior a 10³, el paciente con psoriasis se considera candidato a tratamiento sistémico o biológico. Las formas moderadas de psoriasis se observan aproximadamente en un 20% de los pacientes. La limitación que imponen las guías de consenso actual al uso de la terapia sistémica clásica (Ciclosporina: tratamientos en ciclos intermitentes de 3 meses durante 2 años; Metotrexato: biopsia hepática al alcanzar 1,5 gr de dosis acumulada total y Acitretín: anticoncepción obligatoria en mujeres en edad fértil hasta dos años después de haber acabado el tratamiento), ha supuesto que las terapias biológicas entren con fuerza en el arsenal terapéutico dermatológico.

En la elección del tratamiento hay que valorar diferentes aspectos

como el índice riesgo/beneficio, las comorbilidades que presenta el paciente, las potenciales contraindicaciones e interacciones farmacológicas, la disposición del enfermo para realizar un tratamiento concreto y sus preferencias personales.

Los fármacos biológicos⁴ son inmunosupresores específicos que actúan inhibiendo la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, la activación y proliferación de los linfocitos T y su función efectora (reactivación y secreción de citoquinas) sin causar una inmunodeficiencia generalizada (Figura 1). En la actualidad, hay 3 fármacos anti-TNF disponibles en el mercado y un anti CD11 aprobados para el tratamiento del psoriasis cuyas características recogemos en la Tabla 1.

1. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico del isotipo IgG1, con una región constante humana y otra variable murina, que se une y neutraliza las formas soluble y transmembrana del TNF- α (pero no el β). Se administra por vía intravenosa de forma ambulatoria a dosis de 5mg/kg de peso, con raras reacciones graves a la infusión, si bien se ha informado del desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (con una incidencia variable desde el 15%

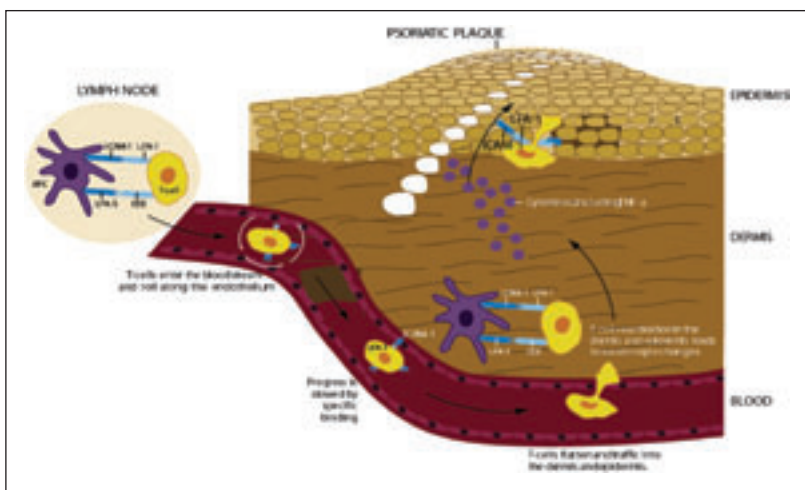


Figura 1. Dianas terapéuticas en la fisiopatología del psoriasis.

hasta más del 50%), los cuales se han asociado con una menor eficacia y una mayor tasa de reacciones a la infusión. Con el objetivo de evitar la aparición de estos anticuerpos, se asocia en muchos casos metotrexato a dosis inferiores a las empleadas en la práctica clínica habitual. Se administra en posología 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas.

2. Etanercept es un receptor soluble del TNF humano, obtenido por tecnología de ADN recombinante, mediante la fusión de la región extracelular de dos receptores del TNF tipo II y la región Fc de la IgG1 humana. Etanercept se une al TNF- α y al TNF- β solubles en plasma, dejándolos biológicamente inactivos. Su administración es subcutánea a dosis de 50 mg dos veces a la semana 3 meses y posteriormente una vez a la semana tres meses más. Esta posología es adaptable según los índices de gravedad ya comentados. Se han descrito reacciones en la zona de inyección hasta en el 40% de los casos, y presencia de anticuerpos frente a etanercept en menos del 10%, lo que no se ha relacionado con una menor eficacia.

3. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal del isotipo IgG1 completamente humano, específico frente al TNF- α , que se fija tanto a su forma transmembrana como a la soluble. Se administra de forma subcutánea en dosis de carga de 80 mg la primera semana, 40 mg la segunda semana y esta misma dosis cada 2 semanas hasta completar un primer ciclo de 6 meses.

4. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la cadena CD11a de la molécula LFA1 presente en la superficie de las células T. Esta molécula interacciona con la molécula de adhesión ICAM-1 de las células presentadoras de antígeno, células endoteliales y queratinocitos. Se administra de forma subcutánea en dosis de carga de 0,7 mg/kg de peso la primera semana y 1 mg/kg las dosis sucesivas hasta completar 12 semanas en las que se valora su efectividad.

La eficacia de un fármaco antipsoriásico se valora por su capacidad para reducir el PASI. Se considera que el estándar es la reducción de un 75% del PASI respecto a la medición basal (PASI 75).

Los efectos secundarios⁵ con el uso de anti-TNF más comunicados han sido infecciones (es imprescindible descartar tuberculosis latente o activa), enfermedades desmielinizantes, síndromes linfoproliferativos, reacciones alérgicas, desarrollo de autoinmunidad, hepatitis y aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva. Con respecto a la seguridad en el embarazo, los fármacos anti-TNF se encuentran en la categoría B. Se desconoce claramente la seguridad de estos agentes en pacientes con hepatitis crónica B y C. Sin embargo, se recomienda realizar serologías de ambos virus previamente al inicio del tratamiento con anti-TNF a todos los pacientes. En caso de hepatopatía activa por VHB, la recomendación es tratar la enfermedad y no empezar tratamiento con anti-TNF hasta que no esté controlada. En pacientes con VHC se recomienda seguimiento estrecho de la enfermedad y considerar la biopsia hepática de forma periódica.

INDICACIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA

Hemos realizado una selección de las series más extensas y las patologías más estudiadas para cada fármaco biológico.

Infliximab⁶

a) Sarcoidosis. La mayoría de los casos publicados en el tratamiento de la sarcoidosis muestran que se trata de un fármaco que mejora los síntomas, con un perfil de eficacia y seguridad superponible al de otras patologías. Recientemente se ha publicado una serie de 12 pacientes con sarcoidosis refractaria a múltiples tratamientos, 5 de ellos con afectación cutánea extensa. Sin embargo,

| | INFLIXIMAB | ETANERCEPT | ADALIMUMAB | EFALIZUMAB |
|-----------------------|---|---|---|--|
| CLASE | Anticuerpo monoclonal frente a TNF- α | Receptor soluble del TNF | Anticuerpo monoclonal frente a TNF- α | Anticuerpo monoclonal Anti CD11 |
| COMPOSICIÓN | Anticuerpo quimérico | Proteína de fusión recombinante | Anticuerpo monoclonal recombinante | Anticuerpo monoclonal recombinante |
| ORIGEN | Humano y murino | Humano | Humano | Humanizado |
| MECANISMO DE ACCIÓN | Unión al TNF- α soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento | Unión TNF- α y TNF- β solubles en plasma | Unión al TNF- α soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento | Inhibe la activación de células T en el ganglio linfático, la migración de Linfocitos T y su reactivación en piel. |
| DOSIS | 3-5 mg/kg de peso las semanas 0, 2 y 6; después cada 4-8 semanas | 25-50 mg una o dos veces en semana | 40 mg cada 2 semanas | 1mg/kg de peso semanal |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Intravenosa | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea |

Tabla 1. Características básicas de los fármacos biológicos usados en dermatología.

una vez que el tratamiento se suspende, las lesiones reaparecen, siendo necesarios otros ciclos de medicación. En el lupus pernicio la última serie publicada ofrece resultados de eficacia superiores a la corticoterapia sistémica.

b) Hidradenitis supurativa (HS) y acné. La serie que obtiene unos resultados más prometedores corresponde a un estudio retrospectivo de 5 pacientes con HS refractaria, que tras el tratamiento con infliximab (5 mg/kg) en una única infusión en el caso de dos de los pacientes, y tras dos infusiones en el caso de los tres pacientes restantes, se obtuvo en todos ellos una respuesta positiva entre moderada-excelente.

c) Pioderma gangrenoso. La serie más extensa de pacientes con PG tratados con infliximab es un estudio retrospectivo realizado sobre 13 pacientes que asociaban enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Del total de pacientes estudiados, tres alcanzaron una respuesta completa tras la terapia de inducción

(tres infusiones) y se mantuvieron asintomáticos durante el tiempo de seguimiento, sin requerir más tratamiento. Los otros 10 pacientes respondieron a la terapia de inducción, pero requirieron infusiones periódicas del fármaco cada 4-12 semanas. Aparte de estas series, se han publicado 38 pacientes con PG tratados con infliximab, la mayoría de ellos en pequeñas series de casos o casos individuales, obteniendo una mejoría tras el tratamiento.

d) Enfermedades ampollasas. Se han descrito hasta el momento dos casos de pénfigo vulgar recalcitrantes y refractarios a múltiples tratamientos inmunosupresores, que respondieron de forma rápida al tratamiento con infliximab. Los pacientes alcanzaron en ambos casos una respuesta duradera (4 meses y 2 años). Sólo existe un caso descrito de penfigoide ampollasoso de mucosas refractario a múltiples tratamientos inmunosupresores y muy agresivo, en el que tras tratamiento con infliximab a las dosis y pautas habituales se alcan-

zó la remisión de la enfermedad de la mucosa oral y faríngea y estabilizó la afectación ocular que ya había ocasionado la pérdida de un ojo.

Etanercept⁷

a) Enfermedades ampollasas. Se ha publicado una serie de tres pacientes con penfigoide cicatricial de los cuales dos tenían afectación oral y uno conjuntival, además de oral, que fueron tratados con 25 mg de etanercept dos veces en semana con buena respuesta. La respuesta en pacientes con pénfigo vulgar, foliáceo y enfermedad de Hailey-Hailey también parece ser prometedora.

b) Sarcoidosis. Un ensayo realizado con etanercept para sarcoidosis pulmonar tuvo que suspenderse por ausencia de mejoría. En sarcoidosis ocular tampoco ha habido buenos resultados. En sarcoidosis cutánea exclusivamente parece que la respuesta es más favorable, si bien también se han descrito casos de sarcoidosis-like desencadenadas por etanercept en el contexto de otras patologías.

Reportaje · **Terapia biológica en la dermatología actual**

c) Pioderma gangrenoso. Existe un caso de falta de respuesta a etanercept tras suspensión de infliximab por reacción anafiláctica, si bien existen otros 7 casos en los que se informa de buena respuesta al mismo (3 de ellos en el contexto de AR). Igualmente, existe una serie de 7 enfermos con un total de 11 úlceras, de las que 8 curaron completamente con etanercept y en las otras 3 se produjo una reducción del tamaño de las mismas considerable.

Adalimumab⁸

a) Pioderma gangrenoso. Se han descrito pocos casos de PG tratado con adalimumab, tanto con EII asociada como no, siendo adalimumab el único tratamiento sistémico y con un grado variable de respuesta terapéutica.

b) Hidradenitis supurativa. En la revisión de la literatura hemos encontrado dos casos de HS tratadas con adalimumab, en los que se consigue una clara mejoría a la dosis de mantenimiento de 40 mg semanales.

c) Sarcoidosis. El primer caso de sarcoidosis cutánea tratada con adalimumab, fue una mujer con una sarcoidosis cutánea que presentaba una úlcera refractaria al tratamiento con prednisona, hidroxicloroquina y MTX, de meses de evolución y que con adalimumab (40 mg semanal) presentó una importante mejoría, consiguiéndose el cierre de la úlcera después de 9 semanas de tratamiento. Posteriormente se ha descrito otro caso de sarcoidosis cutánea extensa, refractaria a múltiples tratamientos a la que se añadió adalimumab a su tratamiento anterior (hidroxicloroquina y

pentoxifilina). Después de 5 semanas de tratamiento se mantuvo controlada la enfermedad durante un periodo de seguimiento de 10 semanas.

d) Eritema nudoso. La experiencia en el uso de anti-TNF en el eritema nudoso (EN) es escasa. La Unidad de EAI del Hospital Clínico de Granada ha empleado con éxito adalimumab en tres casos de EN crónico refractario, uno de ellos publicado recientemente⁹.

Efalizumab¹⁰

a) Dermatitis atópica. Existen en la actualidad varias referencias que describen la utilidad de efalizumab para la dermatitis atópica. La serie más reciente ha llevado a cabo un ensayo clínico con 10 pacientes con efalizumab a las dosis habituales durante 12 semanas. Seis de los 10 pacientes consiguieron mejorías superiores al 50% en el EASI (Eczema Area and Severity Index). En uno de los pacientes se produjo un rebrote al suspender la medicación, pero parece estar bastante bien tolerada.

b) Alopecia areata. Hace ya varios años se propuso efalizumab como un fármaco que podría ser útil en la alopecia areata. No obstante, hasta el año 2006 no se han publicado experiencias en este sentido. Se ha descrito el caso de un varón de 19 años con alopecia universal que mejoró intensamente tras el uso de efalizumab a las dosis habituales. Paradójicamente se ha publicado el caso de un paciente con psoriasis en tratamiento con efalizumab que desarrolló una alopecia areata con afectación del 70% de la superficie corporal.

En conclusión, las terapias biológicas ya han dejado de ser consideradas terapias emergentes

para pasar a ser en la actualidad un arma más en el arsenal terapéutico a nuestra disposición.


BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan;15:20-3.
2. Casanova JM, Pujol RM, Ribera M. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con fármacos biológicos. *Piel* 2008; 23: 475-7.
3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152:861-7.
4. Casanova JM, Marti RM. Inmunopatogenesis del psoriasis. *Piel* 1993; 7: 486-95.
5. Thielens AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2005;211:209-17.
6. Graves, J.E., K. Nunley, and M.P. Heffernan, Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol*, 2007. 56(1): p. e55-79.
7. Díaz-Ley B, Guhl G, Fernández-Herrera J. Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, Part 1: infliximab and adalimumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:657-78.
8. Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, part 2: etanercept, efalizumab, alefacept, rituximab, daclizumab, basiliximab, omalizumab, and cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:5-33.
9. Ortego-Centeno, N., et al., Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007. 21(3): p. 408-10.
10. Kerns MJ, Graves JE, Smith DI, Heffernan MP. Off-label uses of biologic agents in dermatology: a 2006 update. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:226-40.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Enrique de Ramón Garrido.

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

EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SUPONE UNA DIFICULTAD PARA DESARROLLAR UNA ACTIVIDAD LABORAL NORMAL Y PARA RECIBIR AYUDAS ECONÓMICAS DE LA ADMINISTRACIÓN

Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, Cooper GS. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: A review. *Arthritis Rheum* 2008;59:1475-9.

En este estudio se resume la información relativa a la discapacidad laboral (desempleo, absentismo, cambio de puesto de trabajo, reducción de horario) que presentan los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Además, se comentan las dificultades que tienen éstos a la hora de recibir asistencia económica por discapacidad laboral en USA. Los autores llevan a cabo una búsqueda bibliográfica en Medline de artículos sobre empleo o discapacidad laboral en LES y obtienen información de la Social Security Administration y National Or-

ganization of Social Security Claimants' Representatives, que son los dos organismos que conceden pensiones por discapacidad laboral en USA. Localizan 12 publicaciones con datos relativos a empleo de las que 6 incluían un análisis de los predictores de la situación laboral. En estos estudios, la prevalencia de desempleo fue del 15 al 51% a los 3-15 años del diagnóstico; 20-32% de los pacientes habían obtenido algún beneficio por discapacidad. Los factores predictores de discapacidad laboral o desempleo fueron: un bajo nivel educativo, mayor actividad de la enfermedad, mayor índice de lesión crónica, edad avanzada y necesidad de mayor esfuerzo físico en el trabajo. Los pacientes con LES tenían menos beneficios de la asistencia federal por discapacidad laboral que pacientes con otras enfermedades, posiblemente debido a que los informes médicos no reflejan adecuadamente sus limitaciones funcionales. Además, los síntomas de la enfermedad contribuyen a la discapacidad laboral (astenia, dolor, disfunción neurocognitiva), pero pueden ser difíciles de valorar. Los autores concluyen que la discapacidad labo-

ral es frecuente en el LES y que se necesita más investigación sobre los factores responsables y las estrategias que hay que implementar para reducir el impacto de estos factores en las actividades relacionadas con el trabajo. También sería de utilidad analizar los factores que influyen en la obtención de los beneficios federales por discapacidad laboral.

COMENTARIOS:

El curso clínico del LES no es solo el de un proceso agudo cuyos resultados puedan valorarse mediante índices de actividad, sino que se trata de una enfermedad crónica que produce déficit funcional definitivo a diferentes niveles y que actualmente se mide mediante el índice de daño SLICC/DI. La discapacidad que se deriva de la enfermedad tiene diferentes consecuencias, entre las cuales, las dificultades para desarrollar las actividades de la vida diaria (Johnsson et al. *Arthritis Rheum* 2008;59:1432-8) y los problemas laborales y los costes indirectos ocasionados, son importantes (Panopalis, et al. *Arthritis Rheum* 2007;57:64-70). Esta revisión sistemática, con nivel de evidencia 2a y

Revisiones · Lupus eritematoso sistémico

grado de recomendación B, según los criterios del Oxford Centre for Evidence Based Medicine, destaca tanto la frecuencia de desempleo de los pacientes con LES como el absentismo laboral y los factores que lo determinan, así como la necesidad de desarrollar instrumentos que cuantifiquen su situación funcional en aspectos difíciles de medir con las herramientas actuales, tales como la astenia, el dolor o el déficit cognitivo, y que permitan a los médicos elaborar los informes necesarios para que reciban las ayudas económicas de la administración que necesitan.

EL ACIDO MICOFENÓLICO ES EFICAZ Y SEGURO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Lu F, Tu Y, Peng X, Wang L, Wang H, Sun Z, Zheng H and Hu Z On behalf of the MMF in Induction Therapy for Active Lupus Nephritis in Mainland China Study Group. *Lupus* 2008;17:622-9.

Los autores comunican los resultados de eficacia y seguridad de este estudio observacional multicéntrico (32 centros) que incluyó una cohorte de 213 pacientes de raza china con nefritis lúpica (NL) activa (clases III, IV y V), en el que se emplearon Micofenolato de Mofetilo (MMF) y Prednisona (PD), para la inducción de remisión durante 24 semanas. Los índices patológicos de actividad y cronicidad basales fueron de 6.9 ± 3.3 y 1.9 ± 1.2 , respectivamente. La tasa de remisión a las 24 semanas fue de 82.6% (remisión completa de 34.3% y parcial de 48.4%). También se observó reducción de la proteinuria y mejoría de la albúmina y la creatinina séricas, así

como del aclaramiento de creatinina y la puntuación SLEDAI. Los factores que influyeron en la tasa de remisión fueron, la forma histológica (clase V y III vs clase V y IV) y los niveles de creatinina sérica elevados al inicio (OR 3.0, IC 95%: 1.5-6.3 y OR 1.007, IC 95%: 1.002-1.011, respectivamente). Los pacientes con datos de nefropatía membranosa tuvieron menos tasas de remisión que aquellos con formas proliferativas puras (clases III y IV) (66.7% vs 87.3%, $p=0.002$). Al final del tratamiento se repitió la biopsia renal en 25 pacientes, observándose una transición a formas histológicas menos graves en la mayoría de ellos. Durante el estudio hubo 8 (3.8%) pacientes que presentaron infecciones bacterianas y 7 (3.3%) que presentaron episodios de herpes zóster. Nueve (4.2%) pacientes tuvieron molestias gastrointestinales, que se resolvieron reduciendo o retirando el MMF. Un paciente presentó una leucopenia, y otro falleció por problemas no relacionados con su patología renal.

COMENTARIOS:

Esta cohorte multicéntrica puede considerarse como de casos incidentes (3/4 partes de ellos presentaban su primer episodio de NL y la media de tiempo de evolución de la enfermedad era de 2 años) y se utilizaron dosis medias de MMF y medias-altas de PD durante 24 semanas, tiempo habitual para evaluar respuesta en estudios de inducción de remisión en NL. No se indica que la evaluación de los resultados fuera enmascarada, pero la variable resultado de eficacia principal incluía determinaciones analíticas, suficientemente objetivas; las molestias gastrointestinales pueden haber sido interpretadas de forma

mas sesgada. No se indica el número de pacientes perdidos de seguimiento, lo que debe hacernos ser algo más prudentes en la interpretación de los resultados. También se consideraron los factores pronósticos implicados en los resultados. Por último, la tasa de remisión fue similar a la de los ECC realizados hasta el momento (Chan, et al. *N Engl J Med* 2000;343:1156; Ong, et al. *Nephrology* 2005;10:504; Ginzler, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2219; Ginzler, et al. *ACR Meeting 2007*;Abs 13), lo que añade consistencia a los resultados. Por tanto, y aunque se trate de un estudio observacional (nivel de evidencia 2b, con grado de recomendación B) y no de un ensayo clínico controlado, sus resultados pueden ser aceptables a la hora de tomar decisiones en el manejo de nuestros pacientes (Concato J, et al. *N Engl J Med* 2000;342:1887; Benson K, Hartz JA. *N Engl J Med* 2000;342:1878).

ALGUNOS FACTORES OBSTÉTRICOS Y GINECOLÓGICOS INFLUYEN EN EL DESARROLLO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007;56:1251-62.

El Nurse's Health Study (NHS) y el NHSII son dos estudios de cohortes desarrollados en USA que en conjunto incluyeron 238.308 enfermeras, la mayoría caucásicas, seguidas prospectivamente, entre los años 1976 y 2003, mediante un cuestionario bianual para evaluar el desarro-

llo de enfermedades crónicas, tales como cáncer y enfermedad cardiovascular, así como enfermedades autoinmunes sistémicas. En esta publicación se presenta la información relativa al Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Durante el periodo de seguimiento solo se perdieron el 5-6% de las mujeres y no hubo diferencias importantes en las características de quienes respondieron o no al cuestionario. Se detectaron 262 casos incidentes de LES, confirmados mediante la revisión de su historial médico, con una incidencia de $6/10^5$ año⁻¹. En el análisis multivariante para determinar los factores pronósticos implicados, la edad de la menarquia con menos de 10 años (RR:2.1; IC95%:1.4-3.2), el empleo de anticonceptivos orales (ACO) (RR:1.5; IC95%:1.1-2.1), y el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) (RR:1.9; IC95%:1.2-3.1), aumentaron el riesgo de padecer LES. También se detectó un mayor riesgo de desarrollar LES durante la postmenopausia en mujeres cuya menopausia se había producido quirúrgicamente (RR:2.3; IC95%:1.2-4.5) y aquellas más jóvenes en el momento de su

menopausia natural (p en la prueba de tendencia: <0.05). La regla irregular fue un factor pronóstico de mayor riesgo para presentar LES en las mujeres más jóvenes (cohorte del NHSII). No se observaron efectos debidos a la edad a la que produjo el primer nacimiento, el número de niños de la mujer y la duración total de la lactancia materna.

COMENTARIOS:

Entre los estudios observacionales, los estudios prospectivos de cohortes tienen menos posibilidades de proporcionar información sesgada. El NHS y el NHSII son los dos únicos estudios prospectivos que han evaluado los diferentes factores obstétricos y ginecológicos que se relacionan con el desarrollo de LES. Debe destacarse el carácter poblacional del estudio, el que solo se consideran casos incidentes de LES, el alto número de casos detectados con diagnóstico validado, y que los tiempos de seguimiento fueron muy prolongados (4.466.195 pacientes-año), con una evaluación repetida a lo largo del tiempo de los factores de exposición. El riesgo de desarrollar

LES fue evaluado controlando diferentes factores confundentes (edad, hábito tabáquico, peso y tamaño corporal, como más destacables), y calculado para los factores reproductivos mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A). El problema principal del estudio está en la recogida de parte de la información, que era retrospectiva y basada en los recuerdos de los sujetos del estudio y la falta de información sobre algunos de los datos, como el procedimiento y motivo de la menopausia quirúrgica, por ejemplo. Por otro lado, solo podemos sacar conclusiones para el caso de mujeres de raza blanca, de alto estatus socioeconómico y a partir de los 25 años, lo que limita la generalizabilidad de los resultados. No obstante, los datos indican que el momento de la exposición a los estrógenos endógenos (menarquia temprana), pero no la exposición prolongada (no había relación con el tiempo ovulatorio total de la mujer), o la exposición a los estrógenos exógenos (ACO o THS), pueden predisponer al desarrollo de LES.

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales. Servicio de Reumatología.

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

LA INHIBICIÓN DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUKINA-6 CON TOCILIZUMAB REDUCE LA ACTIVIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE CON INADECUADA RESPUESTA A FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (ESTUDIO TOWARD)

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Eduardo F. Mysler, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Juan J. Gomez-Reino JJ. Arthritis Rheum 2008;58:2968-2980.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6 (anti-IL-6R), que se liga tanto al receptor soluble como al que se expresa en la membrana celular, inhibiendo la actividad proinflamatoria me-

diada por IL-6. Dado que los niveles séricos de IL-6 se correlacionan con la actividad de la enfermedad, la inhibición de esta citoquina por tocilizumab representa una nueva alternativa al tratamiento de la AR.

En este estudio multicéntrico se valora la eficacia y seguridad de tocilizumab en combinación con FAMEs, en pacientes con una actividad moderada-alta y respuesta inadecuada (estudio TOWARD). Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado, de ámbito internacional con participación de 18 países. Se incluyeron 1.220 pacientes con AR de > 6 meses de duración con enfermedad activa, aleatorización 2:1 para recibir tocilizumab 8 mg/kg + dosis estable de FAMEs (805 pacientes) frente a placebo + FAMEs (415 pacientes). La duración del estudio fue de 24 semanas y el objetivo primario fue valorar la respuesta ACR20 en ese plazo. Otros objetivos secundarios fueron la respuesta ACR50/70, así como el tiempo transcurrido hasta alcanzar una respuesta ACR20/50/70. También se estudiaron DAS28, VSG, hemoglobina, HAQ, FACIT-F y SF-36. Los resultados de este estudio indicaron que los pacientes que recibieron tocilizumab + FAMEs alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en mayor proporción que el grupo control (61% vs 25%, $p < 0.0001$; 38% vs. 9%, $p < 0.0001$; y 21% vs 3%, $p < 0.0001$, respectivamente). Respecto al número de articulaciones dolorosas y tumefactas, el grupo de tocilizumab mostró una disminución significativa en el periodo

del estudio (-10.3 vs -4.9 y -15.7 vs -8.5; $p < 0.0001$ para ambas). Los cambios en la media del DAS28 basal y a las 24 semanas descendieron en el grupo de tocilizumab respecto al control (-3.17 y -1.16, $p < 0.0001$). Un 30% de pacientes con tocilizumab alcanzaron respuestas de remisión (DAS28 < 2.6) frente a un 3% de controles. Casi la mitad de pacientes que recibieron tocilizumab (45%) alcanzaron una baja actividad de la enfermedad (DAS28 < 3.2) en comparación con 6% de controles. Otros marcadores de inflamación como PCR y VSG descendieron en el periodo de estudio respecto a las cifras basales (-2.20 vs -0.27 mg/dl; -35.6 vs -4.7 mm/hora; $p < 0.0001$ para ambos). Los efectos adversos fueron superiores en el grupo de tocilizumab (73% vs. 61%), al igual que los efectos graves que obligaron a suspender el tratamiento (6.7% vs. 4.3%), entre los que destacaron: elevación > 3 veces de ALT, neutropenia e infecciones graves.

COMENTARIOS:

El estudio TOWARD es el más importante en demostrar eficacia de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg en combinación con un amplio espectro de FAMEs en pacientes con AR con actividad moderada-alta. El tiempo en alcanzar la mejoría clínica (2 semanas), reducción de signos inflamatorios y mejoría de función física (HAQ), calidad de vida y fatiga, demuestran que esta nueva diana terapéutica tiene grandes ventajas en la estrategia terapéutica actual y futura de la AR.

MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN ARTRITIS REUMATOIDE Y SU EFECTO EN LA MORTALIDAD TOTAL

Icen M, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Crowson CS, Thorneau TM, Matteson EL, Gabriel SE. *J Rheumatol* 2008 Nov 1;doi:10.3899/jrheum.080091.

Estudios genéticos recientes han identificado un mayor riesgo para el agrupamiento de diversas enfermedades autoinmunes sistémicas entre miembros de una misma familia y eso ha llevado a la hipótesis de una "autoinmunidad compartida". La presencia de manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes con artritis reumatoide (AR) conlleva un aumento de riesgo para un subgrupo de pacientes con peor pronóstico a largo plazo. El objetivo principal de este trabajo realizado en la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) fue describir la frecuencia de manifestaciones de LES en pacientes con AR y su efecto en la mortalidad. Se trata de una cohorte de inicio basada en una población de 603 pacientes con AR con una media de seguimiento de 15 años (1955 a 1995). Se recogieron datos de la historia clínica tales como características clínicas y de laboratorio, tratamientos, comorbilidades y manifestaciones de LES. La manifestación clínica de LES más frecuente fue la pleuritis/pericarditis (6.5%) y los marcadores de laboratorio más frecuentes la linfopenia (79.8%) y los ANA (+) (32.3%). De los 481 pacientes con AR y linfopenia, 38 tenían Síndrome de Sjögren y 55 queratoconjuntivitis sic-

ca aislada. Un total de 266 pacientes (44.1%) tenían al menos 1 criterio de LES, además de AR. La incidencia acumulada de varios criterios de LES en la cohorte de pacientes con AR fue de 87.8% en 20 años y 89.5% en 25 años. Por encima de 25 años de seguimiento un 54.5% de los sujetos desarrollaron tres criterios, 15.5% cuatro criterios y 5.0% cinco criterios de LES. La mayoría de las manifestaciones de LES, incluidos los datos de laboratorio, se detectaron con mayor frecuencia en pacientes con inicio de AR en edad más avanzada (HR:1.58, 95% IC 1.33-1.89). La asociación entre número de criterios de LES y riesgo de mortalidad ajustada por edad, sexo, tratamientos, comorbilidad y actividad de AR, fue de 2.56 (95% IC 1.60-4.08); el riesgo de mortalidad aumentaba si aparecían 4 ó más criterios de LES. Al evaluar el riesgo de mortalidad según las manifestaciones individuales de LES, se apreció una fuerte asociación con las alteraciones neurológicas (HR 5.9, 95% IC 3.1-11.5), anemia hemolítica (HR 4.1, 95% IC 1.8-9.3), linfopenia (HR 2.8, 95% IC 2.1-3.7), aftas orales (HR 2.9, 95% IC 1.4-6.2) y trombocitopenia (HR 2.3, 95% IC 1.5-3.5). Al ajustar por comorbilidades, la proteinuria (HR 1.8, 95% IC 1.3-2.6) y la trombocitopenia (HR 2.0 95% IC 1.2-3.1) permanecieron como predictores de mortalidad.

COMENTARIOS:

Este estudio describe la incidencia de manifestaciones de LES en una cohorte de pacientes con AR de más de 40 años de seguimiento y su asociación con la mortalidad de

AR. Entre las posibles explicaciones de este fenómeno tienen relevancia la diferencia entre criterios aislados de LES y diagnóstico clínico (≥ 4 criterios). Otra hipótesis es considerar algunas características de LES como manifestaciones extraarticulares de la AR o secundarias a efectos adversos de los tratamientos, ejemplos de esto serían la nefropatía por AINES, la trombocitopenia inducida por algunos FAMES. Otra teoría es ver a este tipo de pacientes como un subgrupo particular, el denominado síndrome rhus, donde coexisten manifestaciones comunes y, finalmente, la teoría de la "inmunidad compartida" y predisposición genética, que de manera independiente conlleva mayor coincidencia de diversas manifestaciones de enfermedades autoinmunes en un mismo paciente y sus familiares.

UNA EXPLICACIÓN DE LA APARENTE DISOCIACIÓN ENTRE REMISIÓN CLÍNICA Y DETERIORO ESTRUCTURAL CONTINUO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-2967

Conseguir la remisión es el objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide (AR). Esta meta representa la ausencia de inflamación y la consecución de mejoría en daño estructural, funcional y calidad de vida. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado una alta prevalencia de

inflamación sinovial detectada por técnicas de imagen en pacientes que cumplen criterios de remisión clínica. Esta disparidad de resultados conduce a un hecho cada vez más evidente, a pesar de los nuevos tratamientos que intentan modificarlo, y es la persistencia de progresión de la enfermedad en pacientes con aparente remisión del daño articular.

En el estudio que se comenta se estudia, de forma prospectiva, una cohorte de 102 pacientes con AR durante 12 meses, en los cuales se evaluó el significado a largo plazo de la sinovitis subclínica y su relación con el daño estructural. Todos los pacientes siguieron un protocolo (basal y a los 12 meses) desde el punto de vista clínico (ACR y DAS 28), de laboratorio (hematimetría completa, VSG, PCR, FR, HLA epítotope compartido), radiológico (método modificado de Genant y método de Sharp), funcional (HAQ) y en cuanto a la calidad de vida (RA-QoL). En la mayoría de los casos, pero no en todos, se evaluaron otras pruebas de imagen más sensibles (RNM, ecografía). Además, a los 3, 6 y 9 meses se hizo una valoración clínica, de laboratorio, funcional y de calidad de vida.

Los resultados indicaron que un 19% de los pacientes cumplían criterios de remisión clínica y deterioro radiográfico del daño articular. Las puntuaciones de hipertrofia sinovial medido por ecografía (US), Power Doppler (PD) y RNM estaban asociadas con daño radiográfico progresivo ($p=0.032$, $p<0.001$ y $p=0.002$, respectivamente). Además, hubo una asociación significativa entre ecografía PD basal y progresión estructural por encima de los 12 meses en arti-

culaciones MCFs totalmente asintomáticas ($p=0.004$).

En conclusión, la inflamación articular subclínica detectada por técnicas de imagen explicó el deterioro estructural en pacientes que, por otro lado, cumplían criterios de remisión clínica y seguían tratamiento convencional de AR. Estos hallazgos refuerzan la utilidad e importancia de las técnicas de imagen más sensibles y su precisión para valorar el estado real de la enfermedad y predecir el resultado en el daño estructural.

COMENTARIOS:

Este es el primer estudio que demuestra una asociación directa entre sinovitis medida por US y RNM y progresión radiográfica en articulaciones individuales asintomáticas, en el contexto de una gran cohorte de pacientes con AR. Los resultados reflejan, al igual que otros estudios ya realizados, y también la experiencia clínica de quienes nos dedicamos con especial interés a la AR, que las medidas que se utilizan en la actualidad para valorar la actividad de la

enfermedad, en las cuales se ponderan en exceso síntomas subjetivos clínicos, junto a parámetros de laboratorio y reactantes de fase aguda, no son suficientemente sensibles para excluir inflamación persistente en pacientes con bajo nivel de actividad de la enfermedad. Esto implica que las medidas tradicionales de actividad en AR pueden ser insuficientes y carecer de valor predictivo, dado que son incapaces de predecir con precisión el deterioro estructural en un periodo tan corto como 1 año.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO



María Teresa Camps García.

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

RETIRADA DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (SAFP) CUANDO SE NEGATIVIZAN LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

Criado-García J, Fernández-Puebla RA, López Jiménez L, Velasco F, Santamaría M y Blanco-Molina A. Revista Clínica Española 2008; 208:135-7

Es un estudio retrospectivo cuyo objetivo es describir la evolución de 10 pacientes de SAFP tras la suspensión de la anticoagulación, en aquellos pacientes en los que

los aPL se negativizaron durante la evolución.

Los pacientes fueron diagnosticados de SAFP según los criterios clínicos de Sydney. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL) se determinaron en el momento del diagnóstico del episodio trombótico, a las 12 semanas del mismo y posteriormente en las sucesivas revisiones. A todos los pacientes se les realizó despistaje de trombofilia genética (gen de la protrombina 20210, Factor V Leiden, antitrombina III, Proteína C y S, resistencia a la proteína C activada). Todos los pacientes fueron negativos excepto una paciente que fue diagnosticada de resistencia a la proteína C activada.

Se incluyeron en el estudio a 10 pacientes, tres hombres y siete mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y 74 años (media de 36 ± 15 años). El episodio inicial fue trombo-sis venosa en 9 pacientes (7 en miembros inferiores, 1 en miembro superior y 1 en la cava inferior). Una paciente desarrolló trombosis de aorta abdominal y de ambas arterias renales junto al antecedente de 4 abortos. De los 10 pacientes, solo 3 tuvieron aCL IgG >40 UGPL, uno tuvo AL + en una determinación aislada, que no se confirmó en el seguimiento y el resto tuvieron aCL positivos a título bajo-moderado (18-36). Todos fueron anticoagulados con heparina de bajo peso molecular, a

dosis terapéutica, durante la fase aguda de la trombosis y posteriormente con acenocumarol, manteniendo un INR entre 2 y 3.

La media de seguimiento de todos los pacientes fue de $48,2 \pm 15,2$ meses. En seis pacientes se negativizaron los aFL de forma persistente tras un periodo de positividad que osciló entre 10 y 53 meses. Cuatro de ellos presentaban factores de riesgo transitorios para la trombosis (2 tomaban anticonceptivos orales, 1 estaba inmovilizado y dos estaban embarazadas). El periodo de anticoagulación de los seis pacientes que negativizaron los aFL fue de 25 ± 18 meses. Ninguno de ellos desarrolló nuevos eventos trombóticos en un seguimiento de 21 ± 2 meses. Los 3 pacientes que presentaban aCL superiores a 40 al diagnóstico y a lo largo de su evolución, y el que presentó trombosis arterial, a pesar de tener aCL bajos permanecen anticoagulados de forma indefinida.

COMENTARIOS:

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y de incluir pocos casos, es un artículo muy interesante, ya que no existe en la literatura ningún otro estudio, que aconseje la retirada de la anticoagulación en pacientes con SAF. En la actualidad la anticoagulación a largo plazo, e incluso de forma indefinida, es el tratamiento recomendado en el SAF. Bien es verdad que los pacientes a los que los autores retiran la anticoagulación, pertenecen a un subgrupo que no cumplían de forma estricta los criterios de laboratorio del SAF. Tenían aCL a títulos bajos y todos tenían factores de riesgo de trombosis asociados. Por lo tanto, este puede ser el inicio de un cambio en el esquema terapéutico de este subgrupo de pa-

cientes, a los que podríamos tratar con criterios diferentes a los que utilizamos en pacientes con títulos elevados de aFL, persistentes en el tiempo, o que debutan con trombosis arteriales, en los que hoy por hoy, la anticoagulación debe ser permanente. Sería muy interesante diseñar con los mismos objetivos que los autores, un estudio prospectivo que incluyan un mayor número de pacientes.

¿SON LOS ANTICUERPOS ANTI B2 GP-I MARCADORES PARA PERDIDAS FETALES RECURRENTE EN MUJERES CON ANTICOAGULANTE LÚPICO y ANTICARDIOLIPINAS NEGATIVOS?

Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Ferrer-Oliveras R et al. Am J Reprod Immunol 2008; 60:229-237

Estudio de cohorte cuyo objetivo es evaluar el papel de los anti B2 GPI como único marcador biológico en los abortos recurrentes relacionados con los anticuerpos antifosfolípidos (aPL). La cohorte está formada por 200 pacientes diagnosticadas de "abortos recurrentes espontáneos idiopáticos", en tres centros hospitalarios de Barcelona, entre enero de 1996 y diciembre del 2005. Alrededor de 120 casos fueron diagnosticados de trombofilias adquiridas, de enfermedad autoinmune asociada a aPL, como el LES o combinación de alguna de ellas. Casi en el 20% de los casos no se pudo objetivar la causa y en 59 mujeres los abortos se relacionaron con aPL. Estas últimas fueron el grupo de estudio. A estas 59 pacientes, una vez embarazadas la dividen en dos grupos: Grupo I

formado por 43 mujeres diagnosticadas de Síndrome Antifosfolípido (SAF) por los criterios de Sapporo (en los que se incluye el anticoagulante lúpico (AL) y/o los anticardiolipinas (aCL), pero no los anti B2, y Grupo II formado por 16 mujeres embarazadas que sólo tenían anti B2 IgG y/o IgM como anticuerpo. Las pacientes incluidas solo debían tener como manifestaciones las relacionadas con el SAF obstétrico (3 o más abortos consecutivos anteriores a 10 semanas o 1 o más pérdidas fetales de más de 10 semanas o uno o más niños prematuros nacidos antes de la 34 semana secundario a preeclampsia o a insuficiencia placentaria), descartando alteración hormonal o uterina materna y alteración cromosómica fetal asociada. Todas recibieron como tratamiento médico aspirina (100 mg/d antes de la concepción) y enoxaparina (40-60 mg/día) cuando el embarazo se confirmaba, y fueron monitorizadas a partir de la 20 semana con eco-doppler útero placentario. En caso de sobrepeso, o en situaciones trombofílicas de riesgo, se aumentaba la dosis a 1 mg/Kg/d o a dosis terapéutica 1 mg/Kg/ dos veces al día. Las características demográficas de ambos grupos eran similares y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a complicaciones obstétricas ni antes ni después del tratamiento. El número de niños nacidos vivos fue también similar en los dos grupos (88,4% en el grupo I y 93,7 % en el grupo II), al igual que la trombosis placentaria (93,3% vs 80%). Los autores concluyen que los anti B2 pueden ser considerados como marcadores para el síndrome obstétrico asociado a los aPL al igual que los aCL y/o el AL.

COMENTARIOS:

Me parece de interés comentar este artículo a pesar de sus limitaciones (pequeño número muestral y falta de grupo control), pues plantea un problema al que frecuentemente nos enfrentamos en nuestra práctica clínica habitual: mujeres embarazadas con antecedentes de abortos recurrentes en el que los aPL habitualmente determinados en laboratorio (aCL y AL) son negativos y solo tienen positivos los antiB2. Antes de los criterios diagnósticos de Sydney, este grupo de pacientes constituían el denominado SAF seronegativo. Ante este hecho es aún difícil tomar una decisión terapéutica, por la falta de estandarización de los anti B2 y de consistencia en la asociación de estos anticuerpos con las diferentes manifestaciones clínicas del SAF. Aunque son necesarios estudios aleatorizados controlados que estudien esta cuestión, por el momento este artículo demuestra que los antiB2 GPI se comportan igual que el resto de aPL y que las embarazadas que los presentan se benefician también del mismo tratamiento.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO DURANTE UN PERÍODO DE 5 AÑOS: ESTUDIO PROSPECTIVO, MULTICÉNTRICO DE 1000 PACIENTES (“EUROPHOSPHOLIPID PROJECT”)

Cervera R, Khamashta M, Shoenfeld Y et al. *Ann Rheum Dis* (artículo online pendiente de publicación)

El “Europhospholipid Project” es un estudio prospectivo y multicéntrico que comenzó en 1999, en el que participan 1000 pacientes diagnosticados

de síndrome antifosfolípido (SAF) de 20 centros europeos. El objetivo del estudio actual es identificar las causas de morbilidad y mortalidad durante 5 años (1999-2004) y determinar parámetros clínicos e inmunológicos con significado pronóstico. El 16,6% de los pacientes presentaron, durante su evolución, fenómenos trombóticos recurrentes, siendo los más frecuentes los ACV, seguidos de TIAS, TVP y embolismo pulmonar. El SAF catastrófico se presentó en 9 pacientes. Otras manifestaciones clínicas relacionadas con el SAF, aunque no incluidas en los criterios diagnósticos, fueron la tromboopenia, la livedo reticularis, epilepsia, úlceras cutáneas y alteraciones valvulares. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de estas manifestaciones, con la edad, el sexo, la presencia de enfermedad asociada (SAF primario o secundario), o la existencia de otros factores de riesgo. En cuanto al tratamiento utilizado, 42% de pacientes recibieron anticoagulación oral, 35% bajas dosis de aspirina, y el 23% ningún tipo de tratamiento. Cuando los fenómenos trombóticos recurrieron (166 pacientes), 90 estaban anticoagulados con INR entre 2-3 y 21 con INR >3, 49 estaban tomando aspirina a bajas dosis y 27 no tomaban ningún tipo de tratamiento. Treinta y un pacientes anticoagulados (7,4%) desarrollaron hemorragias (cutáneas 18; cerebrales 7, gastrointestinales e intraabdominal 2). Un total de 77 mujeres experimentaron embarazos en estos 5 años, un total de 105 embarazos con 80 niños vivos. La complicación obstétrica más frecuente fueron los abortos recurrentes (17,1% de los embarazos). Durante el periodo de estudio murieron 53 pacientes (5,3%). Las causas más frecuentes fue la infección bacteriana (20,8%), infarto de

miocardio (18,9%), ACV (13,2%), hemorragia y neoplasia (11,3% respectivamente), SAF catastrófico y embolismo pulmonar (9,4% respectivamente). En el análisis multivariante tampoco se encontraron diferencias significativas controlando por la enfermedad autoinmune asociada, tratamiento inmunosupresor recibido ni tampoco se encontró asociación con ningún parámetro analítico.

COMENTARIOS:

Este artículo es de gran interés porque nos muestra los datos evolutivos de una gran población de pacientes con SAF con distribuciones geográficas muy diferentes seguidos durante 5 años. Los pacientes presentaron recurrencias trombóticas a pesar de estar anticoagulados, sí bien comentar que las recurrencias venosas fueron menores que las arteriales, aún cuando la TVP fuera la manifestación de inicio más frecuente en esta cohorte. Este hecho podría ser debido a que los pacientes, en el momento de las recurrencias, mantenían un INR entre 2 y 3, lo que protege de eventos venosos pero no arteriales. El 23% (230) de los pacientes no recibían ningún tipo de tratamiento en su seguimiento, de los cuales 27 pertenecían al grupo de los que recurrieron; ello nos debe hacer pensar que la tromboprofilaxis después del evento trombótico u obstétrico es necesaria. Por último, reseñar que las infecciones y las hemorragias fueron causas frecuentes de muerte. Los autores explican que las infecciones en los enfermos más que una causa puede considerarse consecuencia de una situación de fallo multiorgánico con estancias largas en UVI. En resumen, este artículo nos enseña, con bastante precisión, la evolución natural de este difícil y peculiar síndrome.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno. Raquel Ríos Fernández.

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

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA CICLOFOSFAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10

Los autores realizan una revisión sistemática sobre la eficacia de la ciclofosfamida (CY), oral o intravenosa, en el tratamiento de la enfermedad intersticial asociada a la esclerodermia (ES). Definen la eficacia en función de los efectos del tratamiento sobre la capacidad vital forzada (CVF) y/o la difusión de monóxido de carbono (DLCO), después de 12 meses de tratamiento. De los diferentes estudios encontrados en la literatura (sin límite de idioma), solo reunieron criterios de inclusión tres ensayos clínicos y seis estudios de cohortes prospectivos. Se consideró que la diferencia alcanzada era clínicamente relevante si implicaba una mejoría $\geq 10\%$ respecto a los valores predichos (Davvas EM, Pappas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for

the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999, 18:455-461). El cambio apreciado en la CVF fue de 2.83% (IC 95%: 0.35-5.31) y de 4.56% para la DLCO (IC95%: -0.21-9.33), sin apreciar diferencias en función de la ruta de administración empleada. Los autores concluyen que el tratamiento con CY, en pacientes con enfermedad intersticial asociada a ES, no consigue una mejoría clínicamente relevante.

COMENTARIOS:

Creo que la principal enseñanza que tenemos que extraer del presente trabajo es que el tratamiento, de forma indiscriminada, de todos los pacientes con ES y afectación intersticial pulmonar asociada no tiene sentido. En los diferentes estudios analizados en la revisión sistemática que nos ocupa, se incluyeron enfermos muy variados: con forma limitada y difusa de ES, con un tiempo de evolución y afectación intersticial de intensidad muy variable,... Cada vez es más extendida la idea, aunque todavía está por demostrar, que solo un subgrupo de pacientes se beneficiaría del tratamiento inmunosupresor. Es por tanto fundamental, que los posibles ensayos clínicos que se

desarrollen en un futuro se centren en ese grupo de pacientes, especialmente aquellos con enfermedad de reciente comienzo y datos de rápida progresión.

ESTATINAS PARA EL TRATAMIENTO DEL RAYNAUD Y LAS ÚLCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. *J Rheumatol* 2008;35:1801-8

El fenómeno de Raynaud (FR) y las úlceras digitales (UD) son manifestaciones clínicas prevalentes en los pacientes con esclerodermia (ES). Además de afectar notablemente su calidad de vida, son de difícil tratamiento. Aparte de su efecto hipolipemiente, las estatinas tienen efectos pleiotrópicos sobre la función endotelial. Por ese motivo, los autores se plantearon estudiar el efecto de la atorvastatina sobre la disfunción endotelial, el FR y las UD en pacientes con ES. Para ello realizaron un ensayo clínico aleatorizado, de 4 meses de duración, en el que incluyeron 84 pacientes. Cincuenta y seis recibieron 40 mg al día de atorvastatina y 28 placebo. Los pacientes pu-

dieron continuar con el tratamiento que estuvieran recibiendo, incluyendo vasodilatadores (antagonistas del Ca, IECAs, ARA II), pentoxifilina o AAS. Además, incluyeron un grupo control de 75 pacientes sanos. El punto de interés principal fue el número de UD. Otras variables de interés fueron la medición del estado funcional en relación con el FR mediante el Scleroderma Health Assessment Questionnaire Disability Index (SHAQ-DI), una escala visual analógica (EVA) para el FR, UD y el dolor y otra EVA para analizar la valoración global por parte del médico. Se analizaron también una serie de marcadores de daño endotelial y citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , ET-1, NO, trombosmodulina, selectina E soluble, vWF, ICAM-1, factor de quimiotaxis de monocitos, fibrinógeno, PCR, VSG, peróxido lipídico y malonaldeído) y se realizó un estudio de vasoreactividad dependiente de endotelio mediante eco-Doppler.

El número de UD disminuyó de forma significativa en el grupo de atorvastatina. (2.5 vs 1.6). Además hubo una mejoría significativa en el SHAQ-DI y las diferentes EVAs analizadas. También hubo una mejoría significativa en los marcadores de disfunción endotelial estudiados, incluyendo la eco-Doppler.

COMENTARIOS:

El estudio me parece de un gran interés. A pesar de la reciente introducción de potentes vasodilatadores como las prostaglandinas, el bosentan o los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, el FR y las UD siguen siendo muy problemáticos en los pacientes con ES. Estudios previos han encontrado un efecto de las estatinas

sobre marcadores de daño y/o activación endotelial (Furukawa S et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1118; Kuwana N et al. *Arthritis Rheumatism* 2006;54:1946). En el presente estudio, no solo se encuentra una disminución de diferentes marcadores de daño endotelial, sino, lo que es más importante, una mejoría en las manifestaciones clínicas del FR y en el número de UD. De confirmarse estos hallazgos, la administración de estatinas se debería convertir en la base del tratamiento de estos pacientes, independientemente de su nivel de colesterol. Sería también de gran interés conocer si los resultados se mantienen a largo plazo.

IMATINIB MÁS CICLOFOSFAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

Sabnani I, Zucker J, Rosentein D, Baran DA, Arroyo LH, Tsang P, Zubair M, Rivera V. *Rheumatology* 2009;48:49-52.

Una de las características fundamentales de la ES es el depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en la piel y otros tejidos. La alta morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad se relacionan, fundamentalmente, con el desarrollo de hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial (EPI). La EPI se observa en el 40-70% de los pacientes. Su patogenia sigue siendo desconocida, aunque parecen jugar un papel importante: una respuesta excesiva al TGF- β y una excesiva expresión

del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). El tratamiento actual de la EPI asociada a la ES se basa en la utilización de inmunosupresores, fundamentalmente ciclofosfamida (CY). No obstante, como hemos visto en el primero de los artículos comentados, los resultados son modestos. Imatinib es un inhibidor de la tirosin quinasa que inhibe a PDGFR y ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positiva, tumores del estroma gastrointestinal, el síndrome hipereosinofílico, la mastocitosis sistémica y el dermatofibrosarcoma protuberans. También se ha utilizado, como tratamiento compasivo, en pacientes con AR, fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía IgA e hipertensión pulmonar idiopática.

Los autores del artículo comentado quisieron evaluar la seguridad y eficacia de la asociación de CY e Imatinib, administrados durante 1 año, en el tratamiento de la EPI asociada a ES. Para ello trataron cinco pacientes, diagnosticados de ES difusa y con un tiempo de evolución de la enfermedad \leq 10 años (media de 6.6 años), con CY IV, en dosis de 500 mg cada 3 semanas, e Imatinib con una dosis de 200 mg/d, durante los 6 primeros meses, en todos los pacientes menos uno que recibió solo 100 mg. Al cabo de los 6 meses la dosis se aumentó a 400 mg en dos casos. Los pacientes se habían encontrado estables durante las 4 semanas previas. La EPI se había diagnosticado entre 1.5 y 6 años (media: 4.1 años). Cuatro pacientes recibieron bosentan, en dosis estable, durante el tratamiento. Tres pacientes habían recibi-

do CY oral previamente y uno IFN- γ . Dos pacientes completaron un año de tratamiento; Uno fue trasplantado a los 8 meses; otro falleció a los 3 meses por EPI y otro al año. Todos toleraron aceptablemente el tratamiento. Tres precisaron de la administración de eritropoyetina para mantener una Hb > a 11 g/dl. Ningún paciente desarrolló signos de insuficiencia cardíaca. Uno presentó retención de líquidos que precisó suspensión temporal del tratamiento y administración de diuréticos.

Salvo en el paciente que tenía unas pruebas de función pulmonar

menos afectadas al inicio del tratamiento, en el que se apreció una mejoría del 11,25% en la CVF y el 16.3% en la DLCO; en los demás no hubo una respuesta significativa.

COMENTARIOS:

Está claro que la administración de los diferentes inmunosupresores de que disponemos solo consigue una mejoría modesta, en el mejor de los casos, de la EPI asociada a la ES. Es necesario, por tanto, buscar otras alternativas terapéuticas. La idea de un posible efecto beneficioso de la asociación inmunosu-

presores y antifibróticos es atractiva. No obstante, los resultados del presente trabajo no son especialmente alentadores. Solo un paciente, que, por otra parte, ya había sido tratado con CY oral, presentó una mejoría en las pruebas de función respiratoria. Pero también es cierto, que los pacientes tratados, con un tiempo de evolución muy prolongado, posiblemente no fueron los más idóneos. Habrá que esperar a otros estudios con pacientes mejor seleccionados, preferentemente en una fase más precoz de la enfermedad.

VASCULITIS SISTÉMICAS



José-Luis Callejas Rubio, Daniel Sánchez Cano.

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

ARTERITIS DE LA TEMPORAL: ¿UN NUEVO CAMPO PARA EL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA?

Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625-30

Dado que en la etiopatogenia de la arteritis de células gigantes (ACG) está involucrado el TNF α , cuya pre-

sencia se ha detectado, por inmunohistoquímica, en las células endoteliales y en las células mononucleares de la elástica interna de biopsias de arterias temporales de pacientes con ACG, los autores realizan este estudio multicéntrico doble ciego frente a placebo con el objetivo de estudiar la eficacia de un anti-TNF α en pacientes con ACG confirmada por biopsia y efectos secundarios derivados del uso de corticoides.

Incluyen a pacientes de 4 centros españoles con enfermedad controlada con dosis > a 10mg/d de prednisona durante las 4 sema-

nas previas y que tenían, al menos, una de las siguientes complicaciones asociadas a corticoides: diabetes, osteoporosis o HTA.

El estudio tiene 2 fases; una primera de 12 meses (período de tratamiento) y una segunda de 3 meses en la que se evalúa la recurrencia al suspenderlo. Como anti-TNF usan etanercept, en dosis de 25mg, 2 veces a la semana. Establecen un protocolo de descenso de corticoides dependiendo de la dosis inicial.

El objetivo primario fue estudiar la posibilidad de cese de los

corticoides y el control de la actividad a los 12 meses. Como objetivos secundarios estudian la dosis acumulada de prednisona y el número de recidivas durante la fase 1, y la aparición o empeoramiento de efectos secundarios de los corticoides y el número de recidivas durante el seguimiento.

La edad media fue de 74 años, con elevada comorbilidad en ambos grupos (90% con 3 ó más de los factores descritos). Del global de 17 pacientes incluidos, 4/8 asignados a anti-TNF y 7/9 a placebo abandonaron el estudio, siendo la causa principal la ausencia de eficacia con placebo. Finalmente incluyen 4 en el tratamiento y 2 en el placebo.

Sin encontrar diferencias estadísticas, el 50% de los que recibieron anti-TNF y el 22% del grupo placebo controlaron la actividad sin el uso de corticoides. Los pacientes con anti-TNF tuvieron, de forma significativa, una menor dosis acumulada de corticoides durante el primer año de seguimiento (1,5 vs 3 gramos). El número y porcentaje de recidivas en la primera fase fue significativamente menor en los pacientes tratados con anti-TNF. En los 3 meses de seguimiento, sólo 1 de los 4 pacientes que había seguido tratamiento con etanercept recidivó.

COMENTARIOS:

A pesar del pequeño tamaño muestral y del corto período de seguimiento, a mi me ha gustado el trabajo por dos motivos: primero porque la muestra es totalmente representativa del perfil típico del paciente que vemos con ACG (personas mayores, con comorbi-

lidad relacionada con corticoides) y segundo porque es muy “clínico” y tanto el protocolo de retirada de corticoides como los criterios utilizados para la valoración de actividad y recidiva son las que habitualmente utilizamos. Está claro que no en todos los pacientes, pero sí en aquellos en los que la bajada de corticoides implica un aumento de actividad, el tratamiento con anti-TNF podría ser una alternativa; quizá sería interesante hacer un estudio comparativo con metotrexate. Finalmente, la idea de suspender totalmente el tratamiento corticoideo en estos pacientes a los 12 meses me parece “arriesgado” y creo que es necesario un seguimiento a más largo plazo para ver la tasa de recidivas.

EFICACIA DE RITUXIMAB EN LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER CON MANIFESTACIONES GRANULOMATOSAS REFRACTARIAS: “SE CONFIRMAN NUESTROS PENSAMIENTOS”

Seo P, Specks U, Keogh K. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 2008;35:2017-23.

Frente a la idea inicial de que las formas granulomatosas de Wegener eran más resistentes a rituximab (RTX) que las formas vasculíticas, nosotros publicamos recientemente una serie de 4 pacientes en los que se consiguió la

remisión completa de la actividad (Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:92-93).

En este artículo del Centro de Vasculitis de la Clínica Mayo se describe la respuesta al tratamiento en 8 pacientes con Wegener limitado con manifestaciones predominantemente granulomatosas y refractarias a tratamiento estándar. Se define la forma limitada como aquella que, cumpliendo criterios de la ACR para el diagnóstico de Wegener, no presentaban cilindros hemáticos en orina, la creatinina era inferior a 1,4mg/dl o no aumentaba más del 25% de la basal, y la pO₂ era >70mmHg o la saturación de O₂ > 92% por pulsimetría; no debían presentar tampoco otras manifestaciones graves (afectación ocular, gastrointestinal o del SNC) que, sin el inicio de tratamiento con corticoides en pulsos o ciclofosfamida, pudieran afectar a la función de ese órgano. La pauta utilizada de RTX fue la habitual en pacientes con linfoma (375mg/m²/semana durante 4 semanas por vía intravenosa).

De los 8 pacientes, 7 presentaban sinusitis crónica, 6 manifestaciones asociadas a granulomas necrotizantes (5 nódulos pulmonares, 3 pseudotumor orbitario y 1 estenosis subglótica). Todos los pacientes habían fracasado con diversas combinaciones inmunosupresoras, fundamentalmente ciclofosfamida, metotrexate y azatioprina, e incluso, en un caso, se había intentado tratamiento con

anti-TNF α . Tres casos eran ANCA negativos. En todos los casos se alcanzó una remisión completa de la actividad que se mantuvo al menos 12 meses. En seis casos la remisión se mantuvo sin el uso de corticoides. Durante el seguimiento 5 pacientes fueron retratados por recurrencia de la enfermedad, en 4 coincidiendo con positivización de ANCA; en todos los casos se repitió la respuesta completa al tratamiento, salvo en uno que tuvo una respuesta parcial. No hubo problemas graves con el tratamiento salvo en el paciente que con el retratamiento se había conseguido sólo respuesta parcial; este paciente mantenía actividad y se había añadido anti-TNF α y terminó falleciendo por un problema respiratorio en el contexto de un neumonitis por adenovirus.

Los autores concluyen que RTX es una opción razonable para los pacientes con formas limitadas de Wegener con manifestaciones predominantemente granulomatosas.

COMENTARIOS:

Creo que con esta serie de 8 pacientes se viene a confirmar nuestra idea inicial de que RTX podría ser eficaz, no sólo en las formas vasculíticas del Wegener, sino también en las formas limitadas. En esta serie se excluyen pacientes con formas más graves; en la nuestra, un paciente tenía manifestaciones del SNC y en otro la afectación pulmonar fue grave. Es posible que en estas formas más graves, RTX sea igualmente eficaz. Es necesario, como siempre, hacer un estudio con un tamaño

muestra mayor para confirmar estos resultados.

AZATIOPRINA VS METOTREXATE EN EL MANTENIMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med* 2008;359:2790-803

Estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de azatioprina (AZA) comparada con metotrexate (MTX) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangeitis microscópica (PAM) que habían alcanzado la remisión completa con ciclofosfamida iv (CYC-iv) y corticoides (3 bolus de 15mg/kg/día iv seguidos de 1mg/kg/d durante 3 semanas con reducción progresiva hasta alcanzar 12,5mg a los 6 meses y 5mg a los 18 meses). El protocolo de administración de la CYC-iv es de 3 pulsos de 0,6g/m² cada 2 semanas seguidos de pulsos de 0,7g/m² cada 3 semanas hasta remisión y finalmente 3 pulsos de consolidación de 0,7g/m² cada 3 semanas. Todos los pacientes recibieron MESNA con cada pulso y trimetropin-sulfametoxazol o aerosoles de pentamidina para profilaxis de *Pneumocystis*. Tras alcanzar la remisión y administrar los 3 bolus de consolidación, los pacientes se asignan a tratamiento de mantenimiento con AZA (2mg/kg/día) o MTX (0,3mg/kg/semana inicialmente

te que se aumentó 2,5mg/semana hasta alcanzar 25mg/semana) durante 12 meses. Para valorar la actividad de las vasculitis utilizan la escala BVAS. Se excluyen los pacientes que no alcanzan la remisión tras 6 meses de CYC-iv. Los efectos adversos fueron evaluados por la escala de la OMS. El objetivo principal fue definido por la aparición de un efecto adverso causante de muerte o de abandono del estudio ya fuese por alergia, intolerancia o efecto adverso grave. Los objetivos secundarios fueron analizar cualquier efecto adverso, recidiva, supervivencia libre de recidiva o de eventos y calidad de vida usando SF-36.

Incluyen 159 pacientes, de los cuales 126 alcanzan RC, asignándose 63 (48GW y 15PAM) a AZA y 63(48GW y 15PAM) a MTX, con un seguimiento medio de 29+/-13 meses. No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos (29/63 con AZA y 35/63 con MTX) en los efectos adversos graves (5 en AZA y 11 en MTX) ni en el objetivo primario (muerte o abandono) con 7(11%) en AZA y 12(19%) en MTX. Los efectos graves asociados a AZA fueron hepatotoxicidad en 4 casos e intolerancia digestiva en 3, mientras que en el grupo de MTX fueron fundamentalmente hematológicos. Tampoco se observaron diferencias en el número de recidivas (23 en AZA y 21 en MTX), ocurriendo un 73% después de la finalización del estudio. No hubo diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni de eventos ni en la calidad de vida en ambos grupos.

Los resultados no corroboran la hipótesis inicial de que MTX es más seguro que AZA y ambos deben ser

considerados alternativas terapéuticas para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW y PAM. Una de las explicaciones del elevado porcentaje de efectos secundarios observados con MTX podría ser la dosis elevada utilizada, sobre todo al incluir pacientes con afectación de la

función renal. No obstante, no encuentran asociación entre la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios y la afectación renal.

COMENTARIOS:

Trabajo muy interesante del grupo de Guillevin en el que se con-

cluye que una vez alcanzada la remisión de la actividad, la decisión del inmunosupresor para mantenerla debe hacerse de forma individualizada. Precaución con la hepatotoxicidad con la AZA y con las citopenias con el MTX.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín.

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

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET BASADA EN LA POBLACIÓN. DIFERENCIAS POR EL ORIGEN ÉTNICO Y PEQUEÑA VARIACIÓN POR LA EDAD EN LA INMIGRACIÓN

Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, Lhote F, Ramanoelina J, Coste J and Guillevin L. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58

La Unión Europea, en su programa de acción comunitaria (1999) sobre las enfermedades raras, establece un límite de prevalencia de 1 caso por 2.000 personas en enfermedades que, debido a su rareza, requieren esfuerzos combinados para ser tratadas.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la Enfermedad de Behçet (EB) en una población multiétnica en Francia, centrándose en los inmigrantes en riesgo.

El estudio se realizó en un distrito de París, donde viven 1.094.412 adultos, de los cuales el 26% son de ascendencia no europea. Se identificaron los pacientes con EB en esta área durante 2003, utilizando tres fuentes: hospitales, médicos comunitarios y la base de datos del Seguro Nacional de Salud. Los diagnósticos se verificaron según los criterios del Grupo Internacional para el estudio de la EB. Se calculó la tasa de prevalencia normalizada de 2003 en la población global y para cada grupo étnico. Para investigar la posible re-

lación entre la edad de la inmigración y el riesgo de padecer la EB, se calculó también la tasa de prevalencia estratificada en función de la edad (mayor o menos de 15 años), en el momento de la inmigración. Identificaron 79 individuos que cumplían los criterios de búsqueda. La prevalencia global fue 7,1% (95% IC; 3,5-14,4%). La prevalencia en función de la ascendencia: europea, norteafricana o asiática, fue del 2,45% (95% IC; 0,6-7,2%), 34,6% (95% IC; 24,4-47,5%) y 17,5% (95% IC; 10,7-27,2%), respectivamente. Dentro de la población inmigrante, tanto norteafricana como asiática, la prevalencia de la EB fue similar; tanto en los nacidos en Francia, como en los que inmigraron antes o después de los 15 años.

Estos autores concluyen que la prevalencia de la EB entre inmigrantes del Norte de África o de Asia es significativamente mayor que en la población de origen europeo y comparable a las tasas informadas del Norte de África y Asia. Sus resultados sugieren que el riesgo de EB no está relacionado con la edad de inmigración. Además, estos descubrimientos apoyan la hipótesis de que la EB tiene una base primariamente hereditaria.

COMENTARIOS:

La economía se ha convertido en el criterio principal de toda actividad, y encontrar un trabajo epidemiológico sobre la prevalencia de una enfermedad huérfana y en un grupo de población de más orfandad, como la población inmigrante, induce a rescatarlo y detenerse un rato en él. Además, este artículo se acompaña de un editorial escrito por Hasan Yazici, en el que enfatiza en la necesidad de incorporar el conocimiento epidemiológico en la práctica clínica diaria y más concretamente en este grupo de enfermedades raras, para poder hacer una medicina basada en el conocimiento epidemiológico propio, con unos criterios diagnóstico-clasificatorios, adaptados a los universales, lo que nos ayudaría a identificar estas enfermedades multisistémicas y complejas. Por último, anima a la búsqueda de criterios de selección sensibles, que puedan ser aplicados en atención primaria para posteriormente poder ser referidos a las diferentes subespecialidades para llegar a un diagnóstico.

EULAR: RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kotter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.

Con el propósito de desarrollar las recomendaciones basadas en la evidencia de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas, se reunió un comité de expertos de carácter multidisciplinar. Se señalaron una serie de problemas relacionados con el tratamiento de la Enfermedad de Behçet, realizándose una revisión sistemática vía Medline y librería Cochran, del periodo comprendido entre 1996 y final de 2006. Se seleccionaron 40 documentos y se extrajeron las recomendaciones finales, combinando las actuales evidencias de ensayos clínicos con la opinión de expertos, tras dos rondas de votaciones anónimas siguiendo el método Delphi. El nivel de acuerdo en cada recomendación fue determinado usando una escala visual analógica para el comité y otra de aspectos individuales para los subgrupos que eran expertos en ese campo de la EB. Las recomendaciones relacionadas con problemas oculares, mucocutáneos y articulares fueron basadas en ensayos clínicos aleatorizados. Las relacionadas con enfermedades de grandes vasos, neurológicas y gastrointestinales, se basaron en opiniones de expertos y en estudios no experimentales.

Las 9 recomendaciones específicas en el manejo de la EB fueron:

- 1) El tratamiento de la enfermedad inflamatoria del polo posterior debe incluir azatioprina y corticoides; 2) En la enfermedad ocular grave, definida por caída de más de 2 líneas en la agudeza visual sobre una escala de 10/10 y/o enfermedad retiniana (vasculitis o afección macular), se recomienda Ciclosporina o Infliximab en combinación con Azatioprina y corticoides; como alternativa, INF α con/sin corticoides; 3) En la TVP aguda se recomienda corticoides, azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina. En la enfermedad aneurismática periférica y pulmonar, se aconseja ciclofosfamida y corticoides; 4) No hay datos controlados con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o antifibrinolíticos en el tratamiento de la TVP ni de anticoagulación en lesiones arteriales; 5) En la enfermedad gastrointestinal, la sulfasalazina, los corticoides, la azatioprina, los antiTNF α y la talidomida pueden darse en los casos que no sean emergencias quirúrgicas; 6) La mayoría de las artritis puede ser tratada con colchicina; 7) No hay ensayos clínicos controlados en el tratamiento de la afección del SNC. Para la enfermedad parenquimatosa se pueden administrar corticoides, INF α , azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, anti TNF α . Para la trombosis del seno dural, corticoides; 8) La ciclosporina no debe ser usada en la afección del SNC, a menos que sea necesario controlar la enfermedad inflamatoria intraocular; 9) El tratamiento en la enfermedad cutáneo-mucosa dependerá de la gravedad percibida por el paciente y su médico. Des-

de la aplicación tópica de corticoides, pasando por colchicina oral, hasta llegar en los casos resistentes a la azatioprina, el INF α y los anti TNF α .

Estas recomendaciones, no sólo son el resultado de la expresión de la fuerza de la evidencia

en las diferentes expresiones clínicas, sino que también tienen el valor de acoger las posibles diferencias entre los distintos escenarios sociales, sanitarios y económicos donde puedan ser aplicadas, sin olvidar las preferencias de los pacientes.

COMENTARIOS:

Estas 9 breves recomendaciones reflejan el difícil esfuerzo de simplificar el conocimiento y su aplicabilidad, en una enfermedad compleja en sus expresiones clínicas, y reconocen el amplio camino que nos queda por recorrer.

SÍNDROME DE SJÖGREN



José Mario Sabio Sánchez y Nuria Navarrete Navarrete.

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

RITUXIMAB PODRÍA REDUCIR LA FATIGA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Dass S, Bowman J, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-4.

En este estudio piloto controlado a doble ciego respecto a placebo (1), se incluyeron 17 pacientes con síndrome de Sjögren (SS) y un nivel de fatiga moderado-alto (escala visual analógica (EVA) >50 puntos; 0: ausencia de fatiga; 100: fatiga máximo imaginable). De los 17 pacientes aleatorizados, 8 recibieron 2 dosis quincenales de 1g de rituximab (RTX)

precedidos de 100 mg de metilprednisolona endovenosa y 9 recibieron placebo. Ambos grupos tomaron corticoides orales. Los objetivos finales fueron: porcentaje de pacientes que experimentaron un descenso de la fatiga (EVA) >20%, cambios en la calidad de vida determinada mediante cuestionarios generales y específicos para el SS, síntomas relacionados con la enfermedad y parámetros inflamatorios e inmunológicos, valorados durante los 6 meses siguientes. Resultados: 8/9 pacientes (88%) tratados con RTX y 5/8 (56%) que recibieron placebo experimentaron un descenso de la EVA >20%, no alcanzando significación estadística ($p=0.36$). Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en: 1)

mejoría del fatiga en el grupo RTX respecto al nivel basal ($p<0.001$ grupo RTX; $p=0.147$ grupo placebo) y 2) mejoría de la calidad de vida en los dominios de funcionamiento social ($p=0,01$) y salud mental ($p=0,06$) del cuestionario SF-36. No hubo diferencias en síntomas ni en parámetros analíticos salvo en los niveles de factor reumatoide. Hubo 3 reacciones adversas en 2 pacientes, una de ellas un caso de enfermedad del suero.

COMENTARIOS:

Aunque el SS cursa sobre todo con afectación de las glándulas exocrinas, un número importante de pacientes presenta además alteraciones extraglandulares, siendo el fati-

ga una de las manifestaciones más prevalentes. La fatiga, en ésta y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), es causa frecuente de discapacidad y de deterioro de la calidad de vida, aún más que la propia sequedad (2). En este estudio piloto, Dass et al. encontraron que RTX podría tener un efecto positivo sobre la fatiga asociada al SS (tras excluir causas orgánicas, depresión y ansiedad). Aunque estos resultados todavía son preliminares debido al escaso número de pacientes incluidos, sí justifican la realización de un ensayo clínico con un poder estadístico suficiente (los autores calculan 37 pacientes por brazo). De confirmarse este efecto beneficioso, cabría la posibilidad de que al menos una parte de la fatiga experimentada por los pacientes con EAS pueda estar mediado por citoquinas liberadas o relacionadas con los linfocitos B CD20+ (diana de RTX) lo que podría abrir una puerta a la investigación de nuevas dianas terapéuticas para combatir este síntoma tan prevalente y al mismo tiempo tan difícil de manejar. Por otra parte, RTX ha sido empleado en las complicaciones extraglandulares graves sin una evidencia inequívoca sobre su efectividad, con resultados dispares pero esperanzadores (3). Si la fatiga es un motivo suficientemente grave como para justificar el uso de un fármaco tan oneroso y con efectos adversos potencialmente graves es algo que deberá valorarse de forma individual en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dass S, Bowman J, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome

- with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-4.
2. Lwin CT, Bishay M, Platts RG, Booth DA, Bowman SJ. The assessment of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:33-7.
 3. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2008;68:554-64.

PREVALENCIA Y SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CÍCLICOS CITRULINADOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

El objetivo de este estudio trasversal de Atzeni et al. (1) fue investigar la prevalencia de los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) y su correlación clínica e inmunológica en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello se incluyeron de manera consecutiva 141 pacientes con SSp (27 hombres y 114 mujeres) con una edad media de 48 años (rango: 39-60). Resultados: 14 de los 141 pacientes (10%) presentaron niveles moderados a altos de anti-PCC. Ninguno de ellos tenía criterios clasificatorios de artritis reumatoide (AR). Se apreció una estrecha relación entre la presencia de anti-PCC y sinovitis (definida como inflamación de una o más articulaciones en ausencia de erosiones) ($p < 0.010$), pero no hubo relación con la presencia de manifestaciones extraganglionares, edad, duración de la enfermedad y la presencia de anti-SSA o anti-SSB, factor reumatoide (FR) ni biopsia labial (puntuación > 1).

COMENTARIOS:

Aunque las artromialgias son las manifestaciones músculoesqueléticas más frecuentes en el SS, la sinovitis es también relativamente común (objetivada en el 31% de los pacientes en el trabajo de Atzeni et al. (1)). La asociación de AR y SS es también frecuente. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la presencia de anti-PCC es un factor de riesgo independiente de desarrollo de erosiones en la AR. Aunque se trata de un estudio trasversal y no se pueden establecer relaciones de causalidad, resulta atractiva la hipótesis de que los pacientes con anti-PCC pudieran corresponder a un subgrupo de pacientes con SS especialmente predispuestos a desarrollar AR en algún momento de su evolución, sobretodo aquéllos con FR IgM positivo y sinovitis. Ello tendría importantes implicaciones en el seguimiento de estos pacientes. Puesto que esta posibilidad no se puede descartar, podría estar justificado un estudio prospectivo a largo plazo en pacientes con SS con y sin anti-PCC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, Caporali R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R51. Epub 2008 May 7.
2. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120-6.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS



Francisco J García Hernández.

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

AUTOIMMUNE INFLAMMATORY MYOPATHY IN PREGNANCY

Chopra S, Suri V, Bagga R, Thami MR, Sharma A, Bambery P. Medscape J Med. 2008; 10: 17.

No hay muchos datos recogidos en la literatura médica acerca de la evolución de los embarazos en pacientes con dematomiositis/polimiositis (DM/PM). Estos autores exponen su experiencia con 3 pacientes y revisan los datos previamente publicados. Las tasas de fertilidad parecen comparables con la población general. El pronóstico fetal parece reflejar el estado de la enfermedad materna. Puede esperarse que el embarazo evolucione favorablemente si la enfermedad está en remisión antes de la concepción. Por el contrario, la tasa de complicaciones y pérdidas fetales es elevada cuando la enfermedad se desarrolla, o se produce un brote de actividad, durante la gestación. Un estudio, de carácter retrospectivo, encontró una mayor tasa de muerte intraútero (43% vs 13,6%) y retraso del crecimiento intrauterino/parto

premature (33% vs 13,6%) en mujeres con enfermedad activa frente a aquellas con enfermedad inactiva. No obstante, algunos autores consideran que la morbimortalidad perinatal es elevada incluso con enfermedad inactiva (se describe una frecuencia de hasta el 55 %), por lo que recomiendan considerar las gestaciones, en este grupo de pacientes, como de riesgo elevado en cualquier caso. Esta elevada morbimortalidad parece relacionarse, al menos en parte, con el desarrollo de hipertensión arterial gestacional y preeclampsia. Como conclusión, los autores aconsejan una monitorización cuidadosa tanto de la situación clínica de la paciente como de la evolución de la gestación, esté activa o no la miopatía.

COMENTARIOS:

Es indudable la necesidad de estudios con mayor número de pacientes en mujeres con miopatía inflamatoria. No obstante, el aquí comentado, nos obliga a prestar una especial atención a nuestras pacientes que puedan encontrarse en esta situación.

A HIGH INCIDENCE OF DISEASE FLARES IN AN OPEN PILOT STUDY OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH REFRACTORY INFLAMMATORY MYOPATHIES

Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Barbasso Helmers S, Elvin K, Crow MK, Nennesmo I, Lundberg IE. Ann Rheum Dis 2008; 67; 1670-1677.

Muchos pacientes con DM/PM tienen una respuesta parcial o no responden al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores convencionales. El TNF parece desempeñar un papel en su patogenia y algunas comunicaciones de casos clínicos aislados o series de casos sugieren la utilidad de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de las miopatías inflamatorias, sin que exista, hasta el momento, ningún ensayo clínico aleatorizado que lo corrobore. El que comentamos, es un estudio abierto, no controlado, que incluyó 13 pacientes con miopatía inflamatoria refractaria al tratamiento con dosis altas de corticoides combinados con azatioprina y/o metotrexate

(5 PM, 4 DM y 4 miopatías por cuerpos de inclusión -MCI-). Los autores trataron a los pacientes con infliximab (5 mg/kg las semanas 0, 2, 6 y 14). Ninguno mejoró su fuerza de forma significativa. Solo se observó alguna mejoría en la escala de evaluación del médico y en variables no musculares. Algunos pacientes incluso empeoraron. La falta de mejoría de la fuerza muscular se asoció con signos persistentes de inflamación muscular en la biopsia y la resonancia magnética. También en 2008 se publicaron los datos de otro estudio sobre el tratamiento con anti-TNF, combinado con MTX, en pa-

cientes con DM/PM naive de inicio (Hengstman GJ et al. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermatomyositis treated concomitantly with methotrexate. Eur Neurol. 2008; 59:159-63). Sólo he podido conseguir el abstract, que resulta poco explícito, pero refiere la finalización prematura del estudio por la inclusión de pocos pacientes y la alta tasa de retirada del estudio por progresión de la enfermedad.

COMENTARIOS:

Los fármacos anti-TNF, han demostrado ser útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades autoin-

munes/inflamatorias, más allá de aquellas para las que tienen indicación en ficha técnica. No obstante, y aunque los datos del último artículo comentado conviene valorarlos con mayor detenimiento, los resultados de ambos estudios contradicen, en su conjunto, las descripciones previas de resultados favorables en comunicaciones de casos o series retrospectivas cortas. De todas formas, es preciso ampliar los estudios respecto a la utilidad de los diferentes fármacos anti-TNF en miopatías inflamatorias idiopáticas antes de sacar una conclusión definitiva.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Angeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

CULPABLE DE LOS CARGOS: TODAS LAS EVIDENCIAS IMPLICAN EL PAPEL DEL COMPLEMENTO EN LAS PERDIDAS FETALES

Guilty As Charged: All Available Evidence Implicates Complement's Role in Fetal Demise. Guillermina Girardi. American Journal of Reproductive Immunology 2008;59:183-192

Los abortos recurrentes son bastante frecuentes. Uno de cada 5 embarazos acaba en aborto. En el 80% de los abortos inexplicados parece barajarse un mecanismo inmune. En el embarazo de los mamíferos, el genoma del feto es la mitad materno y la mitad paterno. Los fetos expresan precozmente en su desarrollo, antígenos paternos y estos antígenos pueden considerarse extra-

ños por el sistema inmune materno. Como los tejidos fetales son semi-allogénicos, y en la madre pueden desarrollarse aloantígenos, la placenta está potencialmente sometida a ataques inmunes mediados por el complemento. En el embarazo normal, la activación incontrolada del complemento es prevenida por 3 proteínas reguladoras. La inhibición apropiada del complemento

es un requerimiento absoluto para un embarazo normal.

Los autores examinan la evidencia sobre la activación del complemento en 2 modelos murinos de pérdida de embarazo: un modelo anticuerpo-dependiente inducido por anticuerpos antifosfolípidos (aPL), y un modelo anticuerpo-independiente.

En el modelo murino de pérdida fetal y de crecimiento intrauterino retardado (CIR) inducido por anticuerpos aPL, encuentran que la interacción entre el complejo C5a-C5aR y los neutrófilos es la clave de la afectación fetal. El tratamiento con heparina previene la activación del complemento y protege a la rata de las complicaciones del embarazo inducidas por aPL. Otros anticoagulantes que no inhiben el complemento no tienen estos efectos.

En el modelo murino de abortos y CIR independiente de anticuerpos (CBA/JxDBA/2), también identifican al componente C5a como un mediador esencial. La activación del complemento causaba disregulación de factores angiogénicos requeridos para un desarrollo normal de la placenta. En la rata CBA/JxDBA/2 se observaban infiltrados inflamatorios placentarios, deficiencia funcional del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), niveles elevados del receptor-1 soluble de la VEGF (sVEGFR-1), conocido como sFlt-1, que es una potente molécula antiangiogénica y un defectuoso desarrollo de la placenta. La inhibición de la activación del complemento bloqueaba el incremento del sFlt-1 y protegía el embarazo.

Los estudios realizados por estos investigadores en modelos murinos anticuerpo-dependientes y anticuerpos-independientes de complicaciones del embarazo identifican la activación del complemento como el mediador esencial del daño en el embarazo. Estos conocimientos permitirán nuevas intervenciones para prevenir las pérdidas fetales y el CIR.

COMENTARIOS:

G. Girardi pertenece a un grupo de investigadores que han estudiado el papel de la activación del complemento en la patogénesis de las pérdidas fetales utilizando un modelo murino de Síndrome Antifosfolípido (SAF). El SAF es considerado un desorden trombofílico. En esta revisión, la autora resume las investigaciones realizadas por su grupo que demuestran la importancia de la inflamación en este síndrome. Por otra parte, en las complicaciones del embarazo independiente de anticuerpos, también el complemento es el mediador esencial del daño en el embarazo.

DESARROLLO NEUROPSICOLOGICO EN LOS HIJOS DE PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Neuropsychological development of children born to patients with Antiphospholipid Syndrome. Nacinovich R, Galli J, Bomba M, Filippini E, Parrinello G, Nuzzo M, Lojaco A, Motta M, Tincani M. *Arthritis and Rheum (Arthritis Care and Research)* 2008;59:345-351.

Artículo que estudia la ocurrencia de dificultades de aprendizaje en los hijos de mujeres con Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) como consecuencia de la exposición fetal a los anticuerpos antifosfolípidos maternos. Evalúan también el impacto de la enfermedad materna sobre el desarrollo de los niños. Se estudiaron 17 niños (10 niños y 7 niñas), con una edad media de 11.7 años, nacidos de 14 madres con SAFP utilizando un test de inteligencia estandarizado (Escala de inteligencia Wechsler para niños), una batería de test para evaluar las dificultades de aprendizaje (test Sartori, el MT para habilidad de lectura, el MT para habilidad matemática) y un cuestionario sobre características sociales y de comportamiento (CBCL) que fue respondido por los padres. Las madres fueron entrevistadas sobre su experiencia del embarazo y maternidad. Todos los niños tenían un nivel normal de inteligencia (cociente >85); 15 embarazos ocurrieron en madres con aPL IgG. Se diagnosticaron dificultades de aprendizaje en 4 niños (26.7%), 2 niños y 2 niñas. Uno de esos niños había nacido prematuro con un hermano también afectado. Cuatro niños (26.7%) tenían un alto riesgo de presentar problemas en la escala CBCL de competencia y 2 niños (13.3%) en la escala CBCL de comportamiento. Dos niños eran hiperactivos. Todas las familias tenían un buen nivel socioeconómico y educacional. Concluyen que, además de la prematuridad y factores genéticos y medioambientales, la génesis de las dificultades de

aprendizaje pueden incluir también la exposición in útero a los aPL, de acuerdo con lo que se ha descrito en modelos experimentales y en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. El estatus socioeconómico no parece tener influencia sobre la ocurrencia de dificultades de aprendizaje. Un seguimiento multidisciplinar a largo plazo podría mejorar la calidad de vida de las pacientes con SAF primario y la de sus hijos.

COMENTARIOS:

En este estudio se demuestra que los niños nacidos de madres con SAF presentan capacidades cognitivas normales y, por lo tanto, la exposición a aPL no altera el nivel de inteligencia, al igual que se ha descrito en hijos de mujeres con LES que frecuentemente tienen aPL. La presencia de problemas de conducta o de competencia, que se evaluaba considerando el punto de vista de los padres, presentaba unos resultados

normales y solo una minoría de niños tenían riesgo en un pequeño número de ítems. Esto se ha descrito en niños con enfermedades crónicas, así como en madres con enfermedades de larga evolución, lo que podría influenciar el desarrollo social de los niños. Los autores concluyen que un equipo multidisciplinario podría cooperar para mejorar la calidad de vida de las pacientes con SAF durante el embarazo, así como el desarrollo de sus hijos.

INFLAMACIÓN OCULAR



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

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

INFLAMACION OCULAR EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity.

Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Gangaputra S, Daniel E, Levy-Clarke GA, et al. American Journal of Ophthalmology 2008; 146: 828-836.

Estudio de cohorte retrospectivo que estima el riesgo de complicaciones oculares estructurales y la pérdida de agudeza visual (AV) en casos de enfermedad de Behçet (EB). Además, evalúa los factores predictivos de dichos eventos. Se incluyeron 168 pacientes con inflamación ocular asociada a EB. Se estudió la AV, las complicaciones

oculares estructurales de la inflamación y la presión intraocular (PIO). El seguimiento medio fue de 1,05 años. La tasa de incidencia de complicaciones oculares fue de 0,45 por ojo y año. La pérdida de AV a 20/50 o peor y a 20/200 o peor fue de 0,12 y de 0,09 por ojo y año, respectivamente, incluyendo pacientes con tratamiento agresivo. Los factores de riesgo de pérdida de AV durante el seguimiento fueron: actividad inflamatoria persistente, presencia de sinequias posteriores, de hipotonía o de PIO elevada.

COMENTARIOS:

Tal y como indican las guías para la estandarización de nomenclatura en la uveítis ("Standardization of

Uveitis Nomenclature Guidelines"), los autores del estudio calcularon la AV por persona-año o por ojo-año, limitando así los sesgos en el período de seguimiento. Sin embargo, debido a que otros estudios anteriores no emplean las mismas medidas, la comparación entre ellos resulta difícil. Los resultados del estudio sugieren que el desarrollo de pérdida de AV y de complicaciones estructurales son muy frecuentes (casi del 50%) en pacientes con afectación del segmento posterior, pero no lo son tanto cuando la enfermedad queda limitada a la úvea anterior o la esclera. Una de las observaciones más importantes es la relación entre la actividad inflamatoria y el riesgo de pérdida de AV. Dicha re-

lación confirmaría el principio de que el control de la inflamación activa es crítico para evitar la pérdida de visión en pacientes con uveítis asociada a EB. Además, la presencia de sinequias y las alteraciones en la PIO (particularmente la hipotonía, pero también la hipertensión, se asociaron con un incremento en el riesgo de pérdida de AV. Las causas más comunes de

incidencia de pérdida de AV durante el seguimiento fueron inflamación activa, catarata y desórdenes maculares; todas ellas pueden ser potencialmente tratadas o prevenidas. Son necesarios más estudios aleatorizados para poder concluir el manejo idóneo de estos pacientes, probablemente mediante la combinación terapéutica de varios agentes farmacológicos.



OTRA BIBLIOGRAFÍA

1. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1579-1582.
2. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-380.

PATOLOGÍA AUTOINMUNE EN APARATO DIGESTIVO



Manuel Valenzuela Barranco.

Fundación Española de Aparato Digestivo. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de Granada.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD CELIACA. SANIDAD 2008. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Coordinadora del grupo de trabajo: Isabel Polanco Allué. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Sociedades participantes: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Sociedad Española de Patología Digestiva. Asociación Española de Gastroenterología.

Federación de Asociaciones de Celíacos de España. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Instituto de Salud Carlos III. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha coordinado la realización de este documento de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca por un grupo de expertos de diferentes sociedades científicas con el objetivo principal de promover el diagnóstico precoz de la enfermedad.

El documento revisa la magnitud del problema en España, las formas clínicas y modos de presentación de la enfermedad, grupos de riesgo, criterios diagnósticos y el tratamiento. Aporta información sobre el contenido en gluten de los alimentos y el se-

guimiento de estos pacientes. Tiene especial interés el diseño de protocolos de diagnóstico precoz con la propuesta de actuación para Atención Primaria y Atención Especializada. El grupo de trabajo propone, al final del documento, un decálogo de actuación para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Aporta, además, una interesante selección de bibliografía. Las recomendaciones de este documento puedan realmente aplicarse en la práctica clínica diaria y servirán para mejorar la detección precoz y la atención a los pacientes con enfermedad celiaca en España.

El documento está disponible online, para ser descargado en formato PDF, en la siguiente dirección: <http://www.msc.es/profesionales/prescripcionesSanitarias/publicaciones/Celiacia/enfermedadCeliaca.pdf>

REVIEW ARTICLE: TREATMENT ALGORITHMS TO MAXIMIZE REMISSION AND MINIMIZE CORTICOSTEROID DEPENDENCE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S y Ghosh S. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 28: 674-688

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades crónicas y recurrentes del aparato digestivo. Durante las recurrencias se necesitan intervenciones farmacológicas o quirúrgicas para controlar la enfermedad. Sería deseable disponer de estrategias terapéuticas para man-

tener a los pacientes en remisión duradera, minimizando la dependencia de esteroides y los efectos tóxicos secundarios. El presente trabajo, publicado por el grupo de la Universidad de Calgary, aborda estos temas proponiendo nuevos esquemas y algoritmos terapéuticos.

El esquema terapéutico convencional es el denominado "step-up" o subiendo escalones. Comienza con el uso de 5-ASA y antibióticos, para en una segunda etapa añadir corticoides (prednisona o budesonida), en un tercer escalón los inmunosupresores (AZA, 6-MP, MTX), en un cuarto escalón los fármacos biológicos (infliximab o adalimumab) y en el escalón superior, la cirugía. Existen claras evidencias que demuestran que el esquema step-up no representa una opción terapéutica óptima. Aunque los casos leves pueden ser tratados con aminosalicilatos, un 43% de pacientes con EC y un 34% con CU requieren corticoides para controlar sus síntomas. En conjunto, más de la mitad de los pacientes requieren subir escalones terapéuticos para controlar sus síntomas, al cabo de un año. Los corticoides pueden controlar síntomas a corto plazo pero no evitan la recurrencia y sólo consiguen la curación de las lesiones de la mucosa en un tercio de los pacientes, aunque los síntomas sean escasos. Los agentes inmunosupresores se utilizan en los pacientes dependientes de los corticoides o resistentes a ellos. A pesar de que los inmunosupresores se utilizan cada vez de modo más precoz, en los últimos 25 años, no se ha observado en ese mismo periodo de tiempo una disminución en las resecciones intestinales o en las complicaciones de los pacientes.

Recientemente se ha propuesto un nuevo esquema terapéutico denominado "top-down", que consiste en iniciar el tratamiento por el escalón superior, con los fármacos biológicos o inmunosupresores disponibles. El objetivo de este esquema es inducir una rápida remisión, en un ambiente sin corticoides, y promover la curación de la mucosa intestinal. Este esquema puede modificar la historia natural de la enfermedad, consiguiendo remisiones duraderas, con escasas complicaciones y pocas intervenciones quirúrgicas. Los datos preliminares del estudio comparativo SUTD que compara el protocolo step-up con un protocolo inicialmente agresivo top-down, que se iniciaba con infliximab más inmunosupresores, encontró significativamente más pacientes en remisión a los 6 y 12 meses en el grupo top-down (75 %) frente al step-up (48 %). Aunque la respuesta de síntomas fue similar, la curación de la mucosa fue mayor en el grupo top-down. La crítica fundamental del protocolo top-down es que se utilizarían fármacos biológicos caros y agresivos en pacientes que nunca los necesitarían y que evolucionarían bien con escalones terapéuticos más simples.

Los autores sugieren un nuevo modelo terapéutico más racional, adecuado a la gravedad de la enfermedad. En los casos de EC luminal leve, se propone utilizar 5-ASA cuando está afectado el colon izquierdo, o budesonida si está afectado el colon derecho o el ileon terminal para inducir la remisión. Si la respuesta a este régimen es pobre, los pacientes deben recibir el tratamiento diseñado para la enfermedad moderada, con prednisona. En los casos de enfermedad luminal moderada se

utiliza prednisona inicialmente a dosis de 40 mg/día durante 1-4 semanas, hasta que desaparezcan los síntomas. En caso de que el paciente sea resistente o dependiente de corticoides se debe iniciar precozmente el tratamiento con fármacos biológicos. En los casos graves, el tratamiento de primera línea consiste en una terapia de inducción rápida con infliximab o adalimumab, seguida de terapia de mantenimiento. En la enfermedad fistulizante perianal se debe iniciar tratamiento antibiótico durante 2-4 semanas y, en caso de fallo, usar infliximab con o sin inmunomoduladores. Los pacientes con enfermedad fistulizante compleja deben iniciar tratamiento precoz con infliximab o, como alternativa, adalimumab.

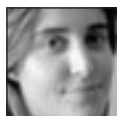
En la CU leve se debe iniciar tratamiento tópico u oral con salicilatos. Si no es eficaz, al cabo de 4 semanas, el paciente debe recibir prednisona. En la CU moderada se debe iniciar tratamiento con 40 mg/día de prednisona, con disminución de 5 mg por semana hasta lograr una dosis de 20 mg. El tratamiento corticoideo debe ser breve y si al disminuir la dosis reaparecen los síntomas, el paciente debe ser tratado con una dosis de inducción de infliximab a las 0, 2 y 6 semanas seguido de una terapia de mantenimiento. En los casos de CU grave se debe iniciar un tratamiento hospitalario de prednisona intravenosa durante 3-7 días, seguido, en caso de fallo, de infliximab. Si fallan el infliximab o la ciclosporina en la inducción

de la remisión, no queda más alternativa que la cirugía.

COMENTARIOS:

La EI requiere un rápido control mediante la optimización de los tratamientos, para evitar las terribles complicaciones y la cirugía. Los tratamientos convencionales no son completamente eficaces en los casos moderados o graves, que requieren largos periodos de tratamiento hasta conseguir la curación de las lesiones de la mucosa. Los autores proponen nuevos enfoques terapéuticos que restringen el uso de corticoides y promueven el uso precoz de fármacos inmunosupresores y biológicos, mediante algoritmos estructurados que ayudaran a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

HEMATOLOGÍA



Idefonso Espigado Tocino, Fátima de la Cruz.

Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

LA FDA APRUEBA ELTROMBOPAG, EN EL TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (IDIOPÁTICA) (PTI)

Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Busnel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2237-47

El 20 de Noviembre de 2008 la FDA aprobó el uso de Eltrombopag para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTI) en pacientes

con respuesta insuficiente al tratamiento con esteroides, gammaglobulina o esplenectomía. El fármaco se administra de forma oral, y actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina, estimulando la formación plaquetaria por los megacariocitos en la médula ósea. Los estudios demuestran la eficacia y la seguridad de eltrombopag a largo plazo. Estos dos as-

pectos fueron evaluados en un estudio doble ciego controlado, en el que participaron 231 pacientes diagnosticados de PTI, y que ya habían sido tratados previamente para esta patología, con un recuento plaquetario inferior a $30 \times 10^9/l$, incluyendo pacientes esplenectomizados. Se aleatorizaron los pacientes a recibir placebo o eltrombopag 30, 50 ó 75 mg al día. En otro estudio se aleatorizaron para recibir placebo o eltrombopag 50 mg al día. Se administró diariamente durante 6 semanas, tras las cuales se interrumpió

el tratamiento y se observó al paciente durante 6 semanas más. Si el recuento plaquetario superó en algún momento las $200 \times 10^9/l$, se suspendió el tratamiento. El primer objetivo fue observar la ratio de respuesta, que se definió como un incremento del recuento plaquetario desde su nivel basal de $50 \times 10^9/l$. Eltrombopag 50 presentó ratios de respuesta del 70 y del 59 % en cada estudio, mientras que placebo tuvo ratios de respuesta del 11 y del 16% ($p < 0.01$), sin observar diferencias en la respuesta en pacientes esplenectomizados previamente. En los pacientes con placebo se precisaron además otros tratamientos concomitantes para PTI, pero no así en el grupo de eltrombopag.

Eltrombopag fue administrado a 109 pacientes en un estudio abierto, donde 74 pacientes recibieron Eltrombopag por 3 meses, 53 durante 6 meses y 3 durante un año. La media del recuento plaquetario al comienzo del estudio fue de 18000 plaquetas y después de 74000, 67000 y 95000 respectivamente.

En total, 313 pacientes con PTI fueron expuestos a eltrombopag. Los efectos secundarios más frecuentemente observados fueron:

1. Hepatotoxicidad: un paciente desarrolló incremento de las transaminasas grado 4, lo que empeoró una patología cardiopulmonar subyacente y el paciente falleció. Ningún paciente con placebo presentó esta alteración, si bien si se observaron alteraciones en la bioquímica hepática grado 2 de los pacientes con placebo en un 10 y un 8% en cada estudio.

2. Riesgo de empeoramiento de la trombocitopenia y sangrado tras discontinuar eltrombopag. Este efecto ocurrió en un 10% de los pacientes con eltrombopag y un 6% de los pacientes con placebo, produciéndose descenso de plaquetas por debajo del recuento basal inicial, dándose además eventos hemorrágicos en 3 pacientes con trombocitopenias graves y que precisaron de tratamiento de soporte para la PTI. Esto no se observó en el grupo placebo.

3. Un 5% de los pacientes en tratamiento con eltrombopag, desarrollaron cataratas o empeoraron si ya las padecían. Este efecto se observó en un 3% de los pacientes en el grupo placebo.

4. El riesgo de formación de reticulina y fibrosis de la médula ósea, sólo se observó si el incremento del recuento plaquetario fue excesivo.

5. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo eltrombopag, comparado con el grupo placebo fueron: náuseas, vómitos, menorragias, cataratas, parestesias y mialgias, del 3 al 6% de los pacientes y de intensidad de moderada a grave.

La recomendación es iniciar tratamiento con Eltrombopag 50 mg cada 24 horas, excepto en pacientes con ancestros de Asia del este o pacientes con hepatopatía moderada o grave, que deben iniciar el tratamiento en 25 mg al día. Se debe ajustar la dosis para mantener un recuento plaquetario por encima de $50 \times 10^9/l$. El objetivo terapéutico no debe ser normalizar el recuento plaquetario.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román.

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

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) ¿SON IGUALES TODOS LOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE EN-DOTELINA-1 (ET-1)? ACTÚAN POR IGUAL EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD SISTÉMICA ASOCIADA?

Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Giris RE,

Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Chest 2008; 134:775-82. (2)

En octubre de 2008 se han publicado los resultados del estudio STRIDE-2X (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise), extensión del STRIDE-2 (Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan. Barst RJ,

Langleben D, Badesch D, Frost A, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56), estudio a doble ciego, de 18 semanas, que comparaba la eficacia de placebo, sitaxentán (STX), a dosis de 50 mg y 100 mg, y bosentán (BST), en pacientes con HAP. Por el contrario, STRIDE-2X, es abierto, aleatorizado, de un año de duración, y compara el efecto de STX (100 mg/día, 67 pacientes), y de BST (125 mg/12 horas, 65 pacientes). Casi el 40 % (52) de los pacientes presentaban una HAP asociada a conectivopatías (HAP-ETC): 38 con esclerodermia; 9 con síndrome de superposición y 5 con lupus. Las conclusiones más importantes fueron: A) Para el total de pacientes. No difirieron significativamente: la supervivencia al año (96% para SXT; 88% para BST; $p=0,068$) ni el porcentaje de pacientes que empeoraron en ese mismo periodo (34% para SXT; 40% para BST; $p=0,24$). Se demostró superioridad para SXT en: la media de tiempo en tratamiento en monoterapia (44 semanas con SXT; 37 con BST; $p=0,007$) y en la supresión del tratamiento, en 1 año, por efectos adversos (15 % para SXT; 30% para BST; $p=0,015$). B) Para el subgrupo HAP-ETC. Se demostró superioridad para SXT en: el riesgo de empeoramiento al año (27% para SXT; 56% para BST; $p=0,029$) y supresión del tratamiento, en 1 año, por efectos adversos (24% para SXT; 57% para BST); $p=0,009$). Una aparente superioridad para STX (no estadísticamente significativa) en: supervivencia al año (96% para SXT; 80% para BST; $p=0,16$).

COMENTARIOS:

Existen dos receptores distintos para ET-1. La estimulación de ET_A, localizado fundamentalmente en las células lisas vasculares (CLV), da lugar a una respuesta presora y proliferativa vascular. La de ET_B es más compleja: una porción pequeña de ellos está situada, también, en las CLV y la respuesta es vasodilatadora pero, la mayoría, se localiza en células endoteliales y su estimulación provoca vasodilatación (por liberación de NO y de prostaciclina). Por otra parte, la estimulación de ET_B, disminuye los niveles de ET₁ circulante (por incremento de aclaramiento y por inhibición de la enzima convertidora de ET₁). La participación de ET_B en fenómenos proliferativos es controvertida (Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter?. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. *Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter?* *Eur Heart J*. 2008 Aug; 29:1936-48). Estas circunstancias, basadas fundamentalmente en experimentación animal, apoyarían la preferencia de sitaxentán (bloqueante específico de ET_A) sobre bosentán o ambrientán (bloqueantes duales) en el tratamiento de la HTP. Sin embargo, en el terreno clínico, incluso en el grupo HAP-ETC, las diferencias son pequeñas, el tiempo de observación corto (sobre todo para el análisis de fenómenos proliferativos) y muchos estudios son post hoc. Algunos iniciados recientemente, amplios y a largo plazo, como 'Comparison of Endothelin Receptor Antagonist therapy in routine care' (ComPERA, <http://compera.org/>) serán probablemente de gran ayuda.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CONECTIVOPATÍAS (HAP-ETC)

Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. *Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 15;179:151-7.

Condliffe et al estudian todos los casos de HAP-ETC, diagnosticados mediante cateterismo entre enero de 2001 y junio de 2006, que figuran en el registro nacional del Reino Unido (5 centros). De un total de 429, 315 (73%) corresponden a esclerosis sistémica (ES), 36 (8%) a enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), 35 (8%) a lupus eritematoso sistémico (LES), 18 (4%) a artritis reumatoide (AR), 9 (2%) a conectivopatía indiferenciada (CI) y 3 (1%) a Síndrome de Sjögren (SS). Los pacientes se sometieron a tratamiento avanzado según las indicaciones de cada centro. La prevalencia calculada, según este estudio, es de 3,6 pacientes por millón de habitantes, para HAP-ETC, y de 2,5/10⁶ habitantes para HAP-ES, muy semejante a la descrita en estudios previos.

Mientras que en los casos de HAP-ES, sin enfermedad respiratoria (ERA) asociada, la supervivencia fue de 78%, 58% y 47% a 1, 2 y 3 años, respectivamente, en pacientes con HAP-ES y ERA (considerando como tal una CVF<60% o presencia de fibrosis en más de 1/3 de pulmón) descendió, a los 3 años, a 28% ($p=0,005$), a pesar de que sus características hemodinámicas eran semejantes. Por el contrario, la supervivencia fue superior a los 3 años, en pacientes con HAP-ES inducida por

ejercicio (86%; $p < 0,001$). Comprobaron progresión de la enfermedad en un número significativo de casos con HAP leve: en 19% de los pacientes con HAP-ES inducida por ejercicio y en 39% de pacientes en clase I-II sin ERA. En el estudio multivariante se comportaron como predictores independientes de supervivencia: menor edad, sexo femenino, mayor saturación de O_2 en sangre venosa y menor clase funcional de la OMS. En los pacientes con HAP-LES, la supervivencia al cabo de 3 años (75%) fue significativamente mejor que en los pacientes con HAP-ES ($p=0,01$) a pesar de que, también aquí, eran semejantes las características hemodinámicas basales.

COMENTARIOS:

Con el empleo de los fármacos vasodilatadores, la supervivencia observada, actualmente, en pacientes con HAP-ES es mejor que la de pacientes históricos (74% vs. 45% en el primer año) (Koh ET, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:989-93). Los pacientes con formas más leves de HAP (aquellos que en el momento del diagnóstico están en clase funcional I-II o en los que sólo se puede observar elevación anormal de la presión arterial pulmonar durante el ejercicio) no debe considerarse que están afectados por un proceso benigno. También en ellos se trata

de una situación que evoluciona a estadios de mayor gravedad. Dado que hay trabajos recientes en los que se ha comprobado la eficacia de tratamiento específico de la HAP en fases iniciales (Galie N, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093-2100), debemos esforzarnos en vigilar con especial cuidado la aparición temprana de signos clínicos o ecocardiográficos de HAP y establecer un diagnóstico y un tratamiento lo más precoz que sea posible también en estos pacientes.

GENÉTICA



Javier Martín Ibañez, Elena Sánchez Rodríguez, Blanca Rueda Medina y Rogelio Palomino Morales.

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

VARIANTES GENÉTICAS FUNCIONALES DEL GEN BANK1 ESTÁN ASOCIADAS CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Kozyrev S, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MVP, Sánchez E, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat genet* 2008; 40:211-216.

Comprender la patogénesis de una enfermedad tan compleja y multi-

factorial como es el lupus eritematoso sistémico (LES), sigue siendo un reto para clínicos e investigadores. El LES presenta un fuerte componente genético, lo cual significa que los estudios genéticos pueden jugar un papel clave a la hora de ampliar nuestro conocimiento de esta enfermedad. Ya que las variantes de susceptibilidad están presentes desde el nacimiento y son inalterables por el curso de la enfermedad, o por los tratamientos, los análisis genéticos son quizás los únicos capaces de identificar los mecanismos causales

de la enfermedad. Durante los últimos doce meses ha habido un asombroso aumento de nuestro conocimiento en la genética del LES. Se han encontrado nuevos e importantes genes de susceptibilidad a LES a través de los estudios de genes candidatos, y también a partir de la publicación de varios estudios de asociación del genoma completo (GWAS).

El trabajo que comentamos saca a la luz los resultados de uno de los primeros GWAS realizados en el LES. En este estudio, los autores realizaron un análisis inicial de 85.042

variantes genéticas en una población de 279 pacientes de LES y 515 controles sanos procedentes de Suecia. Entre todas las variantes que encontraron asociadas, identificaron una (rs10516487) que da lugar a un cambio de aminoácidos en la secuencia de la proteína, en concreto de una arginina por una histidina en posición 61 (R61H) en el gen BANK1 (proteína adaptadora de células B rica en repeticiones de ankirina). Esta asociación fue replicada en cuatro poblaciones independientes procedentes de Argentina, Alemania, Italia y España. Además, otras cuatro variantes de dicho gen estaban también asociadas a LES. Al realizar un análisis más exhaustivo de dichas variantes, observaron que dos de ellas (rs17266594 y rs3733197) se encuentran localizadas en regiones que pueden estar afectando a la expresión de dicho gen. El hecho de que BANK1 se exprese principalmente en células B y que variantes en dicho gen asociadas con susceptibilidad a LES parecen estar afectando a sitios reguladores del mismo, sugieren que estas variantes podrían contribuir a la actividad en la señalización de los receptores de células B (BCR) y la hiperactividad de células B características de esta enfermedad.

COMENTARIO:

En los últimos años, gracias a los nuevos avances, ha sido posible el desarrollo de los GWAS. Estos avances han consistido principalmente en un mayor conocimiento de los patrones de variación genética humana, la disponibilidad de nuevas técnicas de genotipado, con densa cobertura del genoma y costes más baratos y, por último, la recolección de

cohortes de pacientes y controles más amplias y mejor caracterizadas.

Estos trabajos han permitido confirmar regiones previamente descritas asociadas a LES, como el caso de los genes HLA y, a su vez, han revelado que varios genes desconocidos (ITGAM-ITGAX, BANK1, PDK, LYN, TNFAIP3, C8orf13-BLK y KIAA1542) contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Dentro de estos genes asociados a LES cabe destacar la importancia del descubrimiento de genes implicados en la activación y regulación de las células B, como es el caso de los genes BANK1, LYN y BLK. Lo cual pone de manifiesto la importancia de dicha ruta en la patogénesis de la enfermedad; y apoya la búsqueda de nuevas terapias encaminadas a la eliminación de células B hiperactivadas que quizás sean las causantes de la elevada producción de autoanticuerpos o de la presentación antigénica responsable de la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa.

STAT4 Y SUSCEPTIBILIDAD A LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PIW, Le JM, Lee H-S, Batliwalla F, Li W et al. *New Engl J Med* 2007;35:977-986

En este trabajo se lleva a cabo un estudio en detalle de la región cromosómica 2q que se ha descrito como una región de asociación con artritis reumatoide (RA) y lupus eritematoso sistémico (SLE). Para ello se evalua-

ron un total de 13 genes candidatos mediante el genotipado de diferentes cambios de una sola base (SNPs) dentro de esos genes y sus regiones colindantes en un total de 525 pacientes con RA y 1165 controles sanos norteamericanos. Además de observarse la ya descrita asociación con el gen CTLA4 (rs3087243, $P=0.008$), se observó otro polimorfismo independiente de este gen asociado con RA. Dicho SNP se localizaba en una región de fuerte desequilibrio de ligamiento que incluía los genes STAT1 y STAT4.

En base a estos resultados, los autores realizan un "mapeo fino" de la región STAT1-STAT4 para localizar la variante genética responsable de la asociación analizando un total de 1620 pacientes con RA y 2635 controles de Norte América. Para confirmar los resultados se incluyó, además, una cohorte independiente compuesta por 1529 pacientes de RA y 881 controles procedentes de Suecia. También se estudiaron 1039 pacientes con SLE y 1248 controles de tres series independientes.

Los resultados mostraron que un haplotipo ubicado en el intrón 3 del gen STAT4 y definido por el polimorfismo rs7574865, se asociaba fuertemente con RA y también con SLE ($P=2.81 \times 10^{-7}$ OR para el alelo de riesgo T 1.32). Esta fuerte asociación se confirmó también en pacientes suecos. Los individuos homocigotos para el alelo T comparados con los individuos que no tienen este alelo mostraron más del doble de riesgo de padecer LES y un 60% más de riesgo para padecer RA.

COMENTARIOS:

La identificación de marcadores genéticos asociados con enfermeda-

des complejas, como es el caso de la RA y el SLE, es de gran relevancia para poder conocer mejor la patogénesis de la enfermedad y para intentar establecer marcadores moleculares que en un futuro permitan realizar un diagnóstico precoz de estas patologías y un tratamiento más específico. Este trabajo, por la metodología y estrategias utilizadas, es un ejemplo en este ámbito. Partiendo de la genética se ha llegado a descubrir una importante vía patogénica común a autoinmunidad puesto que el gen STAT4 se asocia tanto con RA como con SLE y su función es la de regular la activación de los linfocitos T mediante la regulación de la transcripción génica. Por otra parte, el número de individuos incluidos en el estudio y la confirmación de los resultados en poblaciones independientes son garantía de la fiabilidad en los resultados obtenidos por estos autores. Así, numerosos trabajos posteriores han confirmado que el gen STAT4 es un marcador genético de susceptibilidad a RA y SLE, y a otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1 o enfermedad inflamatoria intestinal, en numerosas poblaciones.

DETECCIÓN DE LA PATOGENESIS COMPARTIDA DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INMUNIDAD MEDIANTE SUS BASES GENÉTICAS COMUNES

Zhernakova A, van Diemen CC and Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet* 2009; 10:43-55.

Este trabajo hace una revisión de las bases genéticas compartidas entre distintas enfermedades autoinmunes (EAI) en función de los datos obtenidos por los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y los análisis de los polimorfismos no sinónimos del genoma (nsSNP scan). Los autores comparan los datos obtenidos en 22 GWAS y 6 nsSNP scans, realizados en 11 EAIs diferentes: espondilitis anquilosante, asma, EAIs del tiroides, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I y colitis ulcerosa. Al comparar estos resultados obtienen que 23 genes están asociados al menos a dos EAIs diferentes. Usando software de análisis de rutas de señalización agrupan estos 23 genes en tres rutas clave en la respuesta autoinmune: la diferenciación de las células T, la señalización de células inmunológicas y la respuesta inmune innata. Dentro de la diferenciación de células T es donde mayor número de genes involucrados en autoinmunidad se encuentran, lo que pone de manifiesto la importancia de los distintos subtipos de linfocitos T en estas enfermedades. De este modo, encuentran que los genes IL18RAP (codifica la proteína accesoria del receptor de interleuquina 18), IL12, IL10, STAT3 (traductor y activador de señales de transcripción 3) y STAT4, que están involucrados en la diferenciación de las células T_{H1}, se encuentran asociados a casi todas las enfermedades estudiadas. En enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica (como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, el asma y la psoriasis), encuentran asociación con

genes implicados con la diferenciación de células T_{H17}, como IL23R e IL21. Además de estos, los genes IL2, IL2RA e IL21, involucrados con la diferenciación de células T_{reg}, también se encuentran asociados a varias de estas enfermedades. Con respecto a la señalización de las células del sistema inmune, los GWAS además de ratificar la implicación de genes como los HLA, CTLA4 y PTPN22 en autoinmunidad, han permitido la identificación de nuevos genes de las rutas de activación de estas células que están asociados a varias EAIs, como PTPN22 y SH2B3. Además, han permitido la identificación de numerosos genes implicados en la activación de linfocitos T y B que son específicos de una sola enfermedad, como JAK2 en enfermedad de Crohn y BANK1 en lupus. Dentro de la respuesta innata, los únicos genes asociados a autoinmunidad descritos anteriormente a la aparición de los GWAS, eran NOD2 en enfermedad de Crohn e IRF5 en lupus. La aparición de estas técnicas ha cambiado radicalmente este hecho, de modo que ahora se conocen al menos 10 genes involucrados en distintos mecanismos claves de la respuesta innata que están asociados a varias EAIs. De este modo, los genes involucrados en la respuesta de las células de la barrera epitelial frente a microorganismo como el MUC19 (mucina 19), MUC2 o el de la α -defensina, se han visto implicados en enfermedades en las que un fallo en esta respuesta es crucial, como es el caso de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la psoriasis. Por otro lado, mediante los GWAS se han encontrado algunos genes asociados a EAIs que están implicados en el proceso de autofagia, que jue-

ga un papel fundamental en la respuesta innata frente a patógenos intracelulares. Así por ejemplo, los genes ATG16L1, IRGM y LRRK2, se han visto asociados a enfermedad de Crohn; y el gen ATG5 se ha visto asociado a lupus. Además de estos genes, estos estudios han puesto de manifiesto que existen otros involucrados en las rutas de activación de TNF asociados con autoinmunidad. Es el caso de los genes TNFSF15, TNFAIP3, involucrados en la respuesta innata frente a bacterias, que se han visto asociados a enfermedad de Crohn, lupus, artritis reumatoide y enfermedad celiaca. Dado que la vía del TNF une la respuesta innata y

adaptativa, estos hechos podrían explicar la implicación de ambas respuestas en las EAIs. Todos estas evidencias genéticas apoyan la hipótesis de que las infecciones bacterianas y virales están íntimamente relacionadas con la aparición de autoinmunidad.

COMENTARIOS:

En los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), que permiten examinar cientos de miles de variantes genéticas en cada individuo, han producido un increíble aumento en los conocimientos sobre la genética de las EAIs y han revelado nuevas rutas

fuertemente implicadas en estas enfermedades. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas terapias, como los tratamientos con anti-TNF en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Además, el mejor conocimiento de las rutas implicadas en cada enfermedad ha permitido ver que existe una base genética común, lo que explicaría el hecho de que algunos pacientes sufran varias de estas enfermedades a la vez. En este sentido, el entendimiento de la base común entre estas enfermedades puede ayudar a la hora de predecir un perfil de repuesta más general y servir de herramienta para planificar la intervención terapéutica.

PATOLOGÍA DERMATOLÓGICA AUTOINMUNE



Ricardo Ruiz Villaverde.
FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.

URTICARIA CRÓNICA: ESTUDIO ON LINE DEL COMPORTAMIENTO, PATRONES SINTOMÁTICOS Y NECESIDADES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS EUROPEOS

Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol.* 2008 Nov 11.

Maurer et al realizan el primer estudio vía Internet de pacientes afectados de urticaria crónica (UC) para conocer como se comportan frente a los brotes y su relación con su médico de referencia, los principales patrones sintomáticos y la alteración en su calidad de vida. Para ello, y tras realizar un cribado previo de más de 8000 pacientes en Francia y Alemania, estudian una población de 321 pacientes afectados de UC ponderados por sexo, edad y región.

El 78% de los pacientes toman la medicación prescrita de forma regular y sólo un tercio de ellos lo hace de forma preventiva. Más de la mitad de los pacientes utilizan remedios caseiros y medicaciones alternativas no recogidas en las guías de práctica clínica cuando presentan un brote (lociones antipruriginosas, aplicación de hielo o beber leche templada).

Resulta interesante destacar que el 12% de los pacientes presentan síntomas urticariales todos los días

del año, si bien en la muestra casi el 60% no tenía brotes en un tiempo superior a 10-15 semanas.

Asimismo hay un patrón topográfico con diferencias estadísticamente significativas que diferencian a varones y mujeres (brazos y piernas, y cara respectivamente) y un mayor predominio sintomático en la franja horaria vespertina (34%) y nocturna (23%), lo cual redundando en las alteraciones cuantitativas y cualitativas del sueño que reflejan los pacientes consultados.

COMENTARIOS:

La urticaria crónica, definida como episodios de urticaria, acompañados o no de angioedema, en un periodo de duración superior a 6 semanas, representa un verdadero reto diagnóstico y terapéutico para el facultativo responsable del proceso. No sólo dermatólogos y alergólogos son los médicos responsables de estos pacientes, sino que médicos de familia e internistas cada vez tienen un mayor concurso en su manejo. Debido a la estructura del sistema sanitario, su abordaje y estudio, a veces es realmente complicado y el contacto con el paciente en fase de brote puede resultar especialmente difícil. Este primer estudio aún con sus carencias metodológicas y el hecho de que se trate de un estudio descriptivo, es un punto de partida importante para comprender cómo economizar el tratamiento y mejorar el abordaje clínico de los mismos. El diferente patrón topográfico encontrado coincide con estudios previos que ya nos informan de la probabilidad de una posible etiología y fisiopatología autoinmune en mujeres, pero no en varones (Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:425-6.). También es

importante resaltar el hecho de la alteración del patrón de sueño y el predominio de sintomatología vespertina cuyo manejo puede mejorarse incrementando la dosis de antihistamínicos de segunda generación en estos pacientes, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica al respecto. Finalmente, los autores consideran necesario reeducar algunos aspectos del manejo de la urticaria por parte de los propios pacientes en aras de mejorar el aspecto preventivo de los episodios modificando las pautas de medicación en las épocas del año más propensas como primavera y otoño.

EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS EN EL CURSO DE INFECCIONES VIRALES CRÓNICAS

Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.

El impacto de las nuevas terapias biológicas en el curso de infecciones bacterianas como la tuberculosis ha recibido mucha atención en la literatura publicada, no así el curso de las infecciones virales de las que se presenta la siguiente revisión. Recordemos que en las guías de práctica clínica actuales la infección por VHB, VHC y VIH son contraindicaciones relativas para el tratamiento con terapia biológica.

En relación con la hepatitis C, los niveles elevados de TNF α se asocian con la infección crónica con el virus de la hepatitis C (VHC) y más concretamente con los niveles de GPT. Los

primeros estudios realizados con etanercept en concomitancia con el uso de terapia antiviral específica frente al VHC, mostraron una mejor respuesta terapéutica sin afectación de la enfermedad de base (Zein NN; Etanercept, Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.). Sin embargo, se precisan estudios de seguridad a largo plazo, ya que parece favorecer la aparición de casos de crioglobulinemia mixta esencial.

En pacientes con infección crónica por VHB, se han comunicado casos de reactivación e incluso de hepatitis fulminante. El uso concomitante de Lamivudina puede prevenir dichas situaciones en pacientes inmunocomprometidos en regímenes de terapia corta. En cualquier caso es pertinente monitorizar de forma estrecha a los pacientes con infección HVB crónica.

Continuando con la infección VIH, el uso de etanercept o infliximab parece no incrementar la morbilidad ni la mortalidad de los pacientes VIH (Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:710-2). Incluso parece existir una mejoría de síntomas como úlceras orales, caquexia, demencia, fatiga y fiebre. En cualquier caso, hay que reservarlos para pacientes muy seleccionados y monitorizar la aparición de infecciones oportunistas concomitantes.

Finalmente, en relación a otras infecciones virales, se han comunicado casos de reactivación de infecciones

por el virus del herpes simple, linfomas relacionados con la infección por el VEB, infecciones generalizadas por CMV (si bien se han descrito más frecuentemente en pacientes con Enfermedad de Crohn en concomitancia con otros agentes inmunosupresores como azatioprina). Mención especial requiere la monitorización de las infecciones por VVZ ante la aparición de los primeros síntomas tras el inicio de terapia o bien realizar una correcta vacunación en pacientes inmunocomprometidos.

COMENTARIOS:

Esta interesante revisión nos aporta las series y casos publicados de reactivación o nuevos episodios de infecciones virales crónicas en pacientes con una enfermedad inflamatoria en tratamiento con terapia biológica. Casi todos los casos están relacionados con el uso de infliximab y en menor medida de etanercept, si bien adalimumab presenta muchas similitudes con el primero de ellos. Las conclusiones que extraen los autores para el manejo de este tipo de pacientes incluyen el cribado de VHB y VHC previos a terapia biológica, y de HIV si la historia médica así lo aconseja, así como la vigilancia durante el tratamiento de los pacientes con positividad encontrada en el cribado y prestar una especial atención a las infecciones por VVZ.

LIVEDO RETICULAR. UNA APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPEÚTICA

Herrero C, Guilabert A, Mascaro-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:598-607.

La livedo reticular es un cuadro cutáneo caracterizado por la aparición de un retículo de coloración rojoviolácea que afecta de forma preferentemente a las extremidades. Su origen es la interrupción del flujo sanguíneo en las arteriolas dérmicas, por espasmo, inflamación u obstrucción intravascular. Su presentación clínica puede ser aguda, crónica o fulminante. Puede estar asociada o no a otros signos cutáneos como nódulos o púrpura, necrosis y ulceraciones secundarias. La disminución del flujo arteriolar causa livedo reticularis y el cese completo de este flujo por obstrucción es la que determina los infartos hemorrágicos.

Algunos autores diferencian entre livedo reticular y livedo racemosa (red con círculos irregulares e incompletos), la cual es siempre secundaria a un proceso orgánico y no funcional. Entre los datos clínicos a resaltar en la historia clínica es importante recoger los antecedentes farmacológicos, enfermedades asociadas conocidas (insuficiencia renal, arterioesclerosis, enfermedad autoinmune sistémica...), procedimientos quirúrgicos recientes (caterismo, angioplastia) o abortos previos. Es importante la asociación con otros síntomas (fiebre, disnea y artralgias) y la valoración de los datos obtenidos gracias a una exploración clínica completa (soplos, signos de neumonitis, rigidez de nuca,...). Se deben realizar exámenes complementarios que incluirán el hemograma completo, pruebas de coagulación, función renal, sedimento urinario y proteinuria, ANA, complemento, ANCA, crioglobulinas, criofibrinógeno, anticuerpos antifosfolípido y serologías de VHB y VHC. Es importante la realización

de una biopsia cutánea de las lesiones purpúricas o nodulares, comprendiendo todo el grosor de la dermis y llegar hasta hipodermis. El estudio anatomopatológico orienta sobre el origen inflamatorio del cuadro clínico subyacente, el calibre del vaso afectado y el componente del infiltrado inflamatorio en el caso de que lo hubiese.

En el artículo se repasan las diferentes causas de livedo mediante cuadros explicativos y algoritmos diagnósticos visuales. Evidentemente el tratamiento debe ser especialmente seleccionado e indicado para cada caso individual (Vasculitis sistémicas: corticoides, inmunosupresores, ciclofosfamida; Síndrome antifosfolípido: aspirina a dosis bajas, antiagregantes plaquetarios, cumarínicos...; Livedo secundaria a trombofilia: aspirina, pentixifilina, dipiridamol y oxígeno hiperbárico o hidroxicloroquina si asocia síndrome antifosfolípido), mientras que no existen tratamientos específicos para procesos embólicos, calcifilaxia e hiperoxaluria.

COMENTARIOS:

La aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con livedo reticular es en ocasiones complicada por la gran variedad de cuadros clínicos que pueden ser responsables de la misma. Esta revisión aporta una visión práctica de cómo abordar este proceso. Resulta especialmente interesante la descripción de los cuadros que cursan con obstrucción vascular sin inflamación (pseudovasculitis) y las causas de trombosis que al final pueden cursar no sólo con livedo sino con púrpura retiforme e infartos hemorrágicos, cuadros clínicos que los dermatólogos estamos menos acostumbrados a observar.

RESÚMENES

de comunicaciones y pósteres del III Congreso de la AADEA

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME SAPHO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Galindo Ocaña, Javier; Cabrera López, Rocío; Lasanta Melero, Begoña.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

El síndrome SAPHO es una entidad rara que cursa con sinovitis, acné, pustulosis palmo-plantar, hiperostosis y osteítis. Produce infiltrados neutrofilicos asépticos en piel y estructuras osteoarticulares de forma muy variable (osteomielitis crónica multifocal exclusiva, acné fulminans sin repercusión osteo-articular, etc.).

Describimos un caso de una mujer de 49 años que debuta típicamente con fiebre elevada, pustulosis palmo-plantar dolorosa, acné leve y artritis esternoclavicular y oligoarticular periférica, cuyas lesiones cutáneo-articulares respondieron rápidamente a infusiones de zoledrónico intravenoso.

BLOQUEO CARDÍACO CONGÉNITO ASOCIADO A LUPUS NEONATAL

Garrido Rasco R, García Hernández FJ, Montero Benavides P, Castillo Palma MJ, González León R, Chinchilla Palomares E, González Pulido C, Sánchez Román J.
Unidad de Colagenosis e Hipertensión pulmonar. Servicio de Medicina Interna. H.U.V. del Rocío. Sevilla.

Objetivos: Describir las características de una serie de casos de bloqueo cardíaco congénito (BCC) por lupus neonatal (LN), analizar las diferencias con los de origen no autoinmune y comunicar nuestra experiencia en el tratamiento preventivo con inmunoglobulinas (IGiv) en mujeres de alto riesgo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los BCC diagnosticados en nuestro hospital desde

1986. Estudio de autoinmunidad paralelo en madres y recién nacidos, con definición de los casos producidos o no por LN (BCC LN+ y LN-). Se analizaron diferencias clínico-evolutivas entre ambos grupos. Estudio prospectivo en 3 gestantes con alto riesgo de BCC LN+ que realizaron tratamiento preventivo con IGiv (0.4 mg/kg las semanas 12, 15, 18, 21 y 24 de gestación). Análisis estadístico. Comparación de variables cuantitativas mediante test t Student, y cualitativas por test ji cuadrado o Fisher.

Resultados: Se identificaron 16 BCC: 10 LN+ (63%; 100% anti-Ro52+, 40% anti-Ro60+, 60% anti-La) y 6 LN- (37%). BCC LN+: 60% niñas, 100% completos, frecuencia cardíaca ventricular (FCV) media 58.9/minuto, 80% diagnóstico intraútero, 70% necesitó marcapasos (MP) definitivo, 20% insuficiencia cardíaca, 20% comunicación interauricular (ostium secundum), 10% mortalidad. Nueve madres de niños con BCC LN+: edad media 31.6 años; diagnóstico de EAS previo en 1 (11.1%) y posterior en 6 (66.6%), todas síndrome de Sjögren; 100% con gestaciones previas (27.58% de abortos). Casos de BCC LN-: 83.3% varones, 50% completos, FCV media 78/minuto, 33.3% diagnóstico intraútero, 33.3% necesitó MP definitivo, 33.3% mortalidad. El estudio de autoinmunidad materno resultó negativo. Frecuencia significativamente mayor de BCC completo (p 0.044) y bradicardia fetal significativamente mayor al diagnóstico (p 0.025) en BCC LN+. Se trató a 2 embarazadas con dexametasona (4 mg/día) tras el diagnóstico de BCC, sin éxito o. Tratamiento preventivo con IGiv en 3 embarazos de alto riesgo: 2 hijos sanos (66.6%) y 1 con BCC (33.3%).

Conclusiones: En nuestra serie, el 63% de BCC se debieron a LN. Estos pacientes presentaron bloqueos más avanzados y bradicardia más intensa al diagnóstico, pero no peor pronóstico. El estu-

dio materno permitió diagnosticar SS al 66.6% de mujeres sin EAS conocida. Mayor riesgo de abortos en madres de niños con BCC respecto a nuestra serie total de mujeres con LES (no ocurre así en mujeres con LES anti Ro/La positivos embarazadas). El tratamiento tras establecerse el diagnóstico resultó ineficaz. El tratamiento preventivo con IGiv, según nuestra experiencia y los resultados preliminares de un estudio en marcha, no ha proporcionado buenos resultados.

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON BOSENTAN EN LA SUPERVIVENCIA DE UNA SERIE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Garrido Rasco R, García Hernández FJ, González León R, Chinchilla Palomares E, Montero Benavides P, González Pulido C, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J.
Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivo: Comunicamos nuestra experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) con bosentan (BST).

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes con HAP tratados con BST en una cohorte seguida a lo largo de 10 años. Todos se sometieron a estudio protocolizado y el diagnóstico definitivo se estableció mediante cateterismo derecho. Se controlaron periódicamente y se recogieron de forma protocolizada datos clínicos relacionados con HAP, clase funcional (CF) y distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). La dosis inicial de BST fue de 62,5 mg/12 horas con aumento a 125 mg/12 horas tras 4 semanas vigilando la presencia de efec-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

tos adversos. Análisis estadístico. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar (DE). La supervivencia se calculó por el método Kaplan-Meier. Se realizó una comparación entre la curva de supervivencia "real" de los pacientes con la "teórica" según fórmula de D'Alonzo ("log rank").

Resultados: En una cohorte de pacientes seguidos desde marzo-1998 hasta marzo-2008, se trataron 46 pacientes con BST. Diecinueve tenían formas idiopáticas (HAPI) y 27 formas asociadas (HAPA): 20 con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS): 11 con esclerodermia, 6 con lupus eritematoso sistémico, 1 con artritis reumatoide, 1 con miopatía inflamatoria y 1 con síndrome de Sjögren; 3 con cardiopatía congénita; 2 con infección por VIH; 1 con hipertensión portopulmonar; y 1 hipertensión tromboembólica crónica (aunque pertenece a otro grupo de la clasificación de la OMS, la agrupamos aquí con fines prácticos). Ninguno fue "respondedor" en el test vasodilatador. Tiempo medio de seguimiento: 46.44 meses. BST fue el tratamiento inicial en 27 (58,7%). Se utilizó tratamiento combinado en 29. Efectos secundarios: hepatotoxicidad reversible en 4 pacientes. Durante el seguimiento murieron 16 (34,8%): 6 por insuficiencia cardíaca, 2 por infección respiratoria, 1 tras trasplante hepático y 7 por causas desconocidas. Sobreviven 30 pacientes (20 con BST, 11 de ellos en monoterapia). Supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años: 84,1; 73,3 y 64,7% respectivamente (teóricas de 73, 53 y 42%). La supervivencia fue menos favorable en pacientes en CF-IV (75, 60 y 53,8%) que en los de clase II-III (85, 80 y 72%). No hubo diferencias de supervivencia entre pacientes con HAPI y HAPA ($p=0,7$).

Conclusiones: BST, en nuestra serie, se comportó como un fármaco muy eficaz para mejorar la supervivencia de pacientes tanto con HAPI como con HAPA, sobre todo instaurado de forma precoz en pacientes en clase funcional II-III.

RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y EL PRONÓSTICO DE LA SARCOIDOSIS

Garrido Rasco R⁽¹⁾, López-Campos Bodineau J⁽²⁾, García Hernández F⁽¹⁾, Montero Benavides P⁽¹⁾, González Pulido C⁽¹⁾, Rodríguez Rodríguez D⁽²⁾, Arellano Orden E⁽²⁾, Rodríguez Portal J⁽²⁾, Castillo Palma MJ⁽¹⁾, Sánchez Román J⁽¹⁾.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar⁽¹⁾ y Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias⁽²⁾. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos: Investigamos la posible relación entre los polimorfismos de las ciclooxigenasa 2 (COX2) y la susceptibilidad y el pronóstico de la sarcoidosis.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo multicéntrico en el que participaron 7 hospitales. Se incluyeron 134 casos (63 hombres; edad: 47 ± 15 años) diagnosticados por biopsia y 132 controles sanos (85 hombres, edad 50 ± 16 años). El genotipado de los 4 polimorfismos de la COX2 (COX2.5909T>G, COX2.8473T>C, COX2.926G>C y COX2.3050G>C) estudiados se realizó a partir de ADN extraído de linfocitos de sangre periférica usando curvas de hibridación fluorescente. El análisis se realizó mediante regresión logística binaria múltiple ajustando por sexo. Los casos se siguieron durante 36 ± 29 meses. La progresión se evaluó en términos clínicos, radiológicos y funcionales.

Resultados: El polimorfismo COX2.8473 estuvo significativamente asociado a la presencia de la enfermedad ($p = 0,045$). Los portadores homocigotos del alelo T tenían un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad (OR: 3,2; IC95% 1,08 - 9,8) que los portadores homocigotos del alelo C. El resto de los polimorfismos no se asociaron al diagnóstico. Tras el seguimiento, 84% de los casos presentaron una mejoría o remisión completa. Ninguno de los polimorfismos estudiados se asoció significativamente a la progresión de la enfermedad.

Conclusiones: En nuestra muestra, los portadores homocigotos del alelo T del polimorfismo COX2.8473 tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Ningún polimorfismo se ha asociado con el pronóstico de la misma.

RELACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA COX-2 Y CELULARIDAD DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS

Garrido Rasco R⁽¹⁾, Rodríguez Rodríguez D⁽²⁾, García Hernández FJ⁽¹⁾, González León R⁽¹⁾, Castillo Palma MJ⁽¹⁾, Arellano Orden E⁽²⁾, Rodríguez Portal J⁽²⁾, López-Campos Bodineau J⁽²⁾, Sánchez Román J⁽¹⁾.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar⁽¹⁾ y Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias⁽²⁾. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos: Analizar la celularidad del lavado broncoalveolar (LBA), así como el cociente CD4/CD8 según los polimorfismos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Material y métodos: Estudio multicéntrico observacional transversal en el que participaron 6 hos-

pitales de España. Se incluyeron pacientes diagnosticados de Sarcoidosis que tuvieran LBA realizado. De cada caso se recogió edad, sexo, método diagnóstico, enzima convertidora de angiotensina, pruebas de función respiratoria, estudio radiológico y celularidad del LBA con el cociente CD4/CD8. Se determinaron 4 polimorfismos del gen de la COX-2:

COX2.5909 T>G, COX2.8473 T>C, COX2.926 G>C y COX2.3050 G>C. Los estudios genéticos se realizaron a partir del ADN obtenido de linfocitos de sangre periférica. Los polimorfismos fueron analizados por curvas de hibridación fluorescente. La relación entre los polimorfismos y la celularidad se realizó mediante análisis de regresión lineal múltiple, ajustando por sexo.

Resultados: La muestra se compuso de 51 casos de Sarcoidosis (23 hombres; edad: 45 ± 15 años). El cociente CD4/CD8 estaba significativamente más elevado entre los portadores homocigotos del alelo C de la mutación COX2.8473 T>C (11,2 vs. 4,4; $p = 0,022$; $\beta = 7,43$; IC95%: 1,38 - 13,48). Aunque se encontraron diferencias en otros grupos celulares entre los distintos genotipos estudiados, éstos no alcanzaron la significación estadística.

Conclusiones: En los pacientes diagnosticados de Sarcoidosis, parece existir una relación entre el polimorfismo COX2.8473 y el cociente CD4/CD8 del LBA.

ECOCARDIOGRAFIA DE ESFUERZO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA

Chinchilla Palomares E⁽¹⁾, García Hernández FJ⁽¹⁾, Ortiz Carrellán A⁽²⁾, López Haldón J⁽²⁾, González León R⁽¹⁾, Garrido Rasco R⁽¹⁾, Castillo Palma MJ⁽¹⁾, Martínez Martínez A⁽²⁾, Sánchez Román J⁽¹⁾.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar⁽¹⁾ y Servicio de Cardiología⁽²⁾. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos: Valorar la utilidad del ecocardiograma-Doppler (eco-D) durante el esfuerzo en la detección de valores elevados de presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) en un grupo de pacientes con ES con valor normal en reposo.

Material y métodos: Se evaluó a 20 pacientes con ES controlados por una unidad especializada y con valor normal de PAPs en la eco-D basal en reposo. La PAPs elevada se definió a partir del gradiente pico de la insuficiencia tricúspide (IT), cuyo valor se consideró patológico cuando era superior a 30 mm Hg. La eco-D de esfuerzo se realizó sobre una bici-

cleta ergométrica dinámica, adaptable a posición de decúbito lateral sin suspender el ejercicio. Se realizó test de esfuerzo con incremento progresivo de la carga de trabajo hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima. Se definió la aparición de una elevación patológica de la PAPs con el esfuerzo en función del análisis del incremento proporcional o no del gasto cardíaco. También se extrajeron muestras para medir NT-proBNP en reposo y al máximo esfuerzo.

Resultados: La edad media de los pacientes era $52,5 \pm 12,4$ y el tiempo medio desde el diagnóstico $7,6 \pm 3,6$ años. El 90% de pacientes (18/20) eran mujeres, y el 95% (19/20) refería algún grado de disnea (clase funcional -CF- II de la NYHA). Se detectó un aumento patológico de la PAPs durante el esfuerzo en 6 pacientes (30%), con elevación paralela en todos ellos de los valores de NT-proBNP y reproducción de la disnea. Se realizó nuevo eco-D en reposo durante el seguimiento, y se detectó la aparición de un valor elevado de PAPs en reposo en el 84% de los pacientes en los que previamente se había detectado con el esfuerzo, mientras que el valor de la PAPs de reposo se mantuvo en límites normales en todos los pacientes con estudio de esfuerzo previo normal.

Conclusiones: La eco-D de esfuerzo es una técnica útil para la detección precoz de HP en pacientes con ES. El análisis del NT-proBNP ayuda al diagnóstico diferencial de la disnea secundaria a HP.

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB ASOCIADO A CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. RESULTADOS DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO PROSPECTIVO

Chinchilla Palomares E, García Hernández FJ, Garrido Rasco R, González León R, Montero Benavides P, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, González Pulido C, Sánchez Román J.

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

Objetivos: Evaluar la eficacia de rituximab (RTX) asociado a ciclofosfamida (CF) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con manifestaciones refractarias a otros tratamientos.

Material y métodos: Estudio prospectivo abierto con valoración protocolizada basal y 1, 6 y 12 meses tras tratamiento. Criterios de respuesta renal: remisión completa si normalización de creatinina, proteinuria < 500 mg/día y sedimento urinario inactivo, y remi-

sión parcial si mejoría >50% de los parámetros renales alterados. Criterios de repuesta de afección de otros órganos: remisión completa si normalización de las alteraciones, y remisión parcial si mejoría >50%.

Resultados: Hasta el 30 de noviembre de 2008 se había tratado a 54 pacientes (73 ciclos). Edad media $32'6$ ($10'2$) años y tiempo medio desde el diagnóstico 9 ($7'1$) años. Afectación inicial: renal (58'9%), hematológica (32,8%), general (21'9%), cutaneomucosa (19'1%), articular (12'3%), serosa (8'2%), miocárdica (5'5%), neuropsiquiátrica (4'1%), digestiva (4'1%), respiratoria (1'4%), ganglionar (1'4%) y muscular (1'4%). Se cumplimentó la evaluación a los 1, 6 y 12 meses en el 89, 75'3 y 65'8% de ciclos, respectivamente. Se obtuvo remisión parcial o completa en el 60, 69'1 y 47'9% de ciclos evaluados a los 1, 6 y 12 meses, respectivamente, sin diferencias significativas entre pacientes con y sin nefritis. Recaída en 21'9%, tiempo medio a recaída 7'3 meses. La puntuación media basal del índice SLEDAI fue $12'2$ ($8'1$), y se redujo a $8'6$, $6'7$ y $5'7$ tras 1, 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente (diferencia significativa en todos los puntos). La cifra media basal de linfocitos! B (CD19+) fue 102 (129), y se redujo a 1, 57'9 y 149'1 tras 1, 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente (diferencia significativa tras 1 y 6 meses). Eventos adversos: una colitis grave que precipitó evolución a insuficiencia renal terminal y cuya causa no se aclaró, 3 reacciones de hipersensibilidad con suspensión definitiva del tratamiento en una, 2 herpes zoster (5 y 8 meses después, uno con micofenolato), una neumonía por *P jirovecii* (con micofenolato), una bacteriemia por *E Coli*, una neutropenia febril (por CF), 2 episodios de leucoencefalopatía posterior reversible y un fallecimiento de causa no aclarada (probable neoplasia).

Conclusiones: En nuestra experiencia, la asociación de RTX y CF resultó eficaz en el tratamiento de pacientes con LES con manifestaciones resistentes a otros tratamientos. El perfil de seguridad no fue particularmente desfavorable.

EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Chinchilla Palomares E, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, González León R, Montero Benavides P, Garrido Rasco R, González Pulido C, Ocaña Medina C, Sánchez Román J.

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

Objetivos: La patología tiroidea (PT) es más frecuente en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que en la población general aunque no está bien establecida la frecuencia de esta asociación, su causa ni si el tratamiento con prostaciclina juega algún papel. El objetivo de este trabajo es cuantificar y analizar la incidencia y características de la PT en una cohorte de pacientes con HAP (idiopática o asociada, preferentemente a enfermedades sistémicas).

Material y métodos: Se estudiaron 58 pacientes con HAP prospectivamente, según protocolo preestablecido (incluido cateterismo cardíaco derecho), y se cuantificó TSH, T4 y anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa. Se definió la PT como alteración de la TSH y/o elevación de cualquiera de los dos anticuerpos antitiroideos (AcATs). Se compararon variables epidemiológicas, clínicas, biológicas y hemodinámicas entre los grupos con y sin PT.

Resultados: Se detectó PT en 30 pacientes (51%): elevación de TSH en 21 (36,21%); hipertiroidismo en 2 (3,45%); y elevación de AcATs en 16 de 54 (27,59%), 7 de los cuales eran eutiroides. No se encontraron diferencias entre los grupos con y sin PT en cuanto a edad, sexo, tipo de HAP (asociada o idiopática), frecuencia de anticuerpos antinucleares o antifosfolípidos ni fenómeno de Raynaud. En el grupo de pacientes con PT el tiempo de evolución de la enfermedad (HAP) fue más largo ($4,36$ vs $2,16$ años; $p=0,007$), había más pacientes en clase funcional IV ($11;36,7\%$ vs $5;15,8\%$, $p=0,046$), el gasto cardíaco era menor ($p=0,032$) y fue más frecuente el tratamiento con epoprostenol ($14;46,6\%$ vs $4;14,3\%$, $p=0,008$).

Conclusiones: 1.- La frecuencia de PT en esta cohorte de pacientes con HAP es del 51%. 2.- La PT solo se relacionó con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y peor situación hemodinámica. 3.- Los datos del presente estudio, junto con lo previamente descrito en la literatura, aconsejan incluir el estudio de PT en todo protocolo de diagnóstico y seguimiento de HAP.

TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN PACIENTE CON SÍNDROME SAPHO MULTIRREFRACTARIO A TERAPEÚTICA CONVENCIONAL

González Pulido C, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares E, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, Sánchez Román J.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. H.U.V. del Rocío. Sevilla.

Introducción: En el síndrome SAPHO se asocia clínica osteoarticular (sinovitis, osteítis e hipero-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

tos) y componente cutáneo (pustulosis palmo-plantar, acné conglobata y fulminans, psoriasis pustulosa e hidradenitis supurativa). El diagnóstico diferencial incluye entidades con hipercaptación gamagrafía ósea (tumores e infecciones) y en ocasiones es necesaria la biopsia. El tratamiento convencional (AINEs, glucocorticoides [GC] y metotrexato [MTX]) no siempre es efectivo. Se han utilizado bisfosfonatos, antibióticos y, en casos resistentes, agentes biológicos.

Caso clínico: Varón, 53 años. A los 28, aparece una lesión ampollosa en miembro inferior derecho, inflamación muy limitante en metacarpofalángicas (MCFs), metatarsfalángicas (MTFs) y rodillas y episodios febriles. Diagnosticado de artritis reumatoide comienza tratamiento con MTX, sales de oro, ciclosporina (CyA) y GC sin experimentar mejoría. A los 40 años, aparecen úlceras orogenitales, diarrea, dolor abdominal, acné en tórax, lesiones costrosas en manos, tórax y muslos y sinovitis de 2ª y 3ª MCFs. En las pruebas complementarias destaca hipocomplementemia (C3), erosiones en carpos (radiografía), depósitos laterales y anteriores de 9ª-10ª costillas izquierdas, en la gammagrafía, y lesiones ampollas inespecíficas (biopsias dérmicas). Se descartaron porfiria, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behçet y se diagnosticado de síndrome SAPHO. Durante 10 años de seguimiento fue resistente a terapias clásicas (AINEs+MTX+GC), talidomida, tetraciclinas, inmunoglobulinas y CyA, manteniendo actividad de la enfermedad muy limitante. En 2002 se comienza con infliximab, pero mantiene clínica articular y cutánea importante. En 2006, ante la refractariedad y progresión del cuadro, se sustituye por adalimumab (40 mg sc cada dos semanas) acompañado de MTX y dosis decrecientes de GC, reduciéndose casi en su totalidad las lesiones dérmicas y la sintomatología articular con franca mejoría del estado general y calidad funcional del paciente.

Conclusiones: Estudios recientes abogan por la teoría de infección por P. Acnes como desencadenante de la respuesta inflamatoria, sobreestimulación de PMN y producción de altos niveles de IL-8, IL-18 y, especialmente, TNF_ dando como resultado inflamación e infiltración de tejidos. Los fármacos biológicos antiTNF podrían ser una excelente estrategia terapéutica, aunque no se ha conseguido hasta ahora resultados completos sin asociación a MTX y GC. En nuestro caso, la eficacia de adalimumab fue superior incluso a la de otros biológicos. Habría que valorar mediante ensayos clínicos si existe diferencia objetiva entre los principales antiTNF y los posibles efectos ad-

versos, de entre los cuales los observados con más frecuencia son empeoramiento y/o aparición de lesiones cutáneas.

TRATAMIENTO PREVENTIVO DEL BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO EN LUPUS NEONATAL CON INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Pisoni CN⁽¹⁾, Brucato A⁽²⁾, Ruffatti A⁽³⁾, Espinosa G⁽⁴⁾, Cervera R⁽⁴⁾, Belmonte M⁽⁵⁾, Sánchez Román J⁽⁶⁾, García Hernández F⁽⁶⁾, Tincani A⁽⁷⁾, Bertero MT⁽⁸⁾, Doria A⁽⁹⁾, Hughes GRV⁽¹⁾, Khamashta MA⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Lupus Unit, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital and Kings College London, UK. ⁽²⁾ Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy, ⁽³⁾ Rheumatology Unit, University of Padua, Italy ⁽⁴⁾ Departamento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clinic, Barcelona, España. ⁽⁵⁾ Unidad de Reumatología, HG de Castellón, España ⁽⁶⁾ Unidad de Colagenosis, HU Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁽⁷⁾ Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili y University of Brescia, Italy, ⁽⁸⁾ Clinical Immunology Unit, Ospedale Mauriziano Umberto I Torino, Italy. ⁽⁹⁾ Rheumatology Unit, University of Padova, Italy.

Objetivos: Evaluar la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en la prevención del desarrollo de bloqueo cardíaco congénito (BCC) por lupus neonatal (LN) en embarazadas de alto riesgo.

Material y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional realizado entre diciembre de 2004 y agosto de 2008. Se reclutaron 22 mujeres (24 gestaciones) mayores de 18 años, embarazadas de menos de 12 semanas, con positividad para anticuerpos anti-Ro 52/60 Kd y/o anti-La y con antecedentes de embarazo previo con BCC, en nueve centros europeos. A todas ellas se les ofreció tratamiento con IGIV. Las que rehusaron dicho tratamiento o en las que no se consiguió financiación para ello se trataron según los criterios de cada centro y se utilizaron como grupo control. El protocolo de tratamiento consistió en infusión de 0,4 g/kg + 2 g de IGIV administrados en las semanas 12, 15, 18, 21 y 24 de gestación. Se administraron 200 mg de hidrocortisona antes de cada infusión de IGIV. Se practicó un estudio ecocardiográfico fetal cada 3 semanas desde la 15ª a la 30ª de gestación y un ECG en el momento del nacimiento con el fin de detectar la presencia de BCC.

Resultados: Los diagnósticos maternos fueron: conectivopatía indiferenciada (4 casos), síndrome de Sjögren⁽¹⁰⁾, asintomáticas⁽³⁾, miastenia gravis⁽¹⁾ lupus eritematoso sistémico⁽¹⁾, artralgias⁽¹⁾.

Todas las pacientes eran Ro-positivas y 12 La-positivas. Quince recibieron IGIV y 9 gestaciones en 7 pacientes se consideraron como controles. En 3 hijos de las 15 pacientes tratadas (20%) y en 1 del grupo control (11%) se registró BCC. Un caso del grupo control desarrolló lesiones cutáneas relacionadas con LN y en otro se comprobó elevación de enzimas hepáticas. El BCC se detectó en las semanas 18, 23 y 26 en los casos tratados y en la 19 en el grupo control. Dos gestaciones no llegaron a término en el grupo tratado (por graves alteraciones fetales) y una en el grupo control (por hipertensión pulmonar grave en la madre y lesiones fetales). El tercer niño, en el grupo tratado, sobrevive con implantación de marcapasos. Los efectos adversos de la infusión fueron cefalea, rubefacción e hipotensión.

Conclusiones: El tratamiento con IGIV no es efectivo en la prevención del desarrollo de BCC en hijos de mujeres con alto riesgo.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES DE LOS PRIMEROS 943 PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (REHAP)

Garrido Rasco, R⁽¹⁾; García Hernández, FJ⁽¹⁾; López-Meseguer, M⁽²⁾; Román, A⁽²⁾; Blanco, I⁽³⁾; Escribano, P⁽⁴⁾; Gaudó, J⁽⁵⁾; Sala, E⁽⁶⁾; Morales, P⁽⁷⁾ y el grupo REHAP.

⁽¹⁾ H. Virgen del Rocío (Sevilla), ⁽²⁾ H. Vall d'Hebron (Barcelona), ⁽³⁾ H. Clinic (Barcelona), ⁽⁴⁾ H. Doce de Octubre (Madrid), ⁽⁵⁾ H. Ramón y Cajal (Madrid), ⁽⁶⁾ H. Son Dureta (Mallorca), ⁽⁷⁾ H. La Fe (Valencia).

Introducción: El Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) es un registro voluntario de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) controlados en centros de nuestro país, que aporta información demográfica, epidemiológica, clínica y de tratamiento sobre la misma. **Objetivos:** Describir las características basales y epidemiológicas en los primeros 943 pacientes incluidos en el REHAP.

Pacientes y Métodos: Sobre un total de 943 pacientes registrados en el REHAP por 31 centros españoles participantes, 726 fueron incluidos entre julio de 2007 y julio de 2008. Los criterios de inclusión fueron: pertenencia al grupo I o IV de la clasificación de hipertensión pulmonar y que ésta fuera demostrada por criterios hemodinámicos. Los pacientes serán seguidos durante un mínimo de 3 años.

Resultados: Del total de 943 pacientes incluidos en el registro, el 83.7% pertenecen al grupo I y 16.3% al grupo IV. La incidencia calculada entre julio-07 y julio-08 es de 3,98 casos por millón de habitantes/año y la prevalencia es de 14.5 pacientes por millón de habitantes. La mayoría de los pacientes son mujeres (70%) y la edad media en el momento del diagnóstico fue de 49.5±17.7 años. La distribución por diagnóstico fue: HAP idiopática 33%, asociada a enfermedades sistémicas 16.6%, cardiopatías congénitas 15.3%, hipertensión portopulmonar 5.9%, infección por el VIH 6.4%, asociada al consumo de aceite tóxico 3.2% y asociada al consumo de anorexígenos 0.4%. En el momento del diagnóstico el 3.8% de los pacientes se encontraba en clase funcional I, el 30.1% en clase II, el 57.1% en clase III y el 9% en clase IV. La clase funcional de los casos prevalentes fue de 2.8% en clase I, 27.9% en clase II, 59.8% en clase III y 8.9% en clase IV. La distancia caminada en la prueba de caminar seis minutos fue de 434±101m en los pacientes en clase I-II, de 341±109m en los pacientes en clase III y 240±102m en los pacientes en clase IV.

Conclusiones: Los pacientes incluidos en el REHAP son predominantemente mujeres, con una edad media similar a la de otros registros. La incidencia y la prevalencia halladas son comparables a otros registros de nuestro entorno. En los pacientes del grupo I, la mitad son formas de HAP idiopática. Se observa una relación entre la capacidad de esfuerzo y la clase funcional.

ASOCIACIÓN DEL GEN STAT4 CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO A TRAVÉS DE DOS EFECTOS INDEPENDIENTES QUE SE CORRELACIONAN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN Y ACTÚAN ADITIVAMENTE CON IRF5 PARA AUMENTAR EL RIESGO

Sánchez Elena¹, Abelson Anna-Karin², Delgado-Vega Angélica M², Callejas-Rubio Jose Luis³, Sabio Jose Mario⁴, Jiménez-Alonso Juan⁴, Sánchez-Román Julio⁵, García-Hernández Francisco J⁵, de Ramón Enrique⁶, Camps Mayte⁶, García-Portales Rosa⁷, López-Nevot Miguel A⁴, Velásquez-Cruz Rafael⁸, D'Alfonso Sandra⁹, Witte Torsten¹⁰, Abderrahim Hadi¹¹, Pons-Estel Bernardo A¹², Ortego-Centeno Norberto³, González-Escribano María Francisca⁵, Alarcón-Riquelme Marta², Martín Javier¹.

¹Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, Granada, España. ²University of Uppsala,

Uppsala, Suecia, ³Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España, ⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España, ⁵Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España, ⁶Hospital Carlos-Haya, Málaga, España, ⁷Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España, ⁸Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México, ⁹University of Eastern Piedmont, Novara, Italia, ¹⁰Medical School Hannover, Hannover, Alemania, ¹¹Merck Serono, Ginebra, Suiza, ¹²Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.

Objetivos: recientemente se ha encontrado una fuerte asociación genética entre el SNP rs7574865 del gen STAT4 con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES). Dicha asociación ha sido replicada en distintas poblaciones y enfermedades autoinmunes. Además se ha encontrado que la variante que confiere mayor riesgo a la enfermedad está más fuertemente asociada en individuos con LES caracterizados por la presencia de autoanticuerpos anti-ADNdc, nefritis y una edad de diagnóstico menor de 30 años. Estudios replicativos y de un denso genotipado de genes en diferentes poblaciones es requerido para definir si hay más de una señal independiente que pudiera ser importante en susceptibilidad y si la asociación genética es además aplicable a todas las etnias y barreras geográficas. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue revisar la asociación genética de STAT4 usando poblaciones independientes y un gran número de SNPs diana para definir si solo la variante rs7574865 contribuye a la susceptibilidad en STAT4.

Pacientes y métodos: nuestro estudio incluyó 5 cohortes caucásicas procedentes de España, Alemania, Italia, Argentina y México. El genotipado de los polimorfismos se realizó mediante PCR por ensayos Taqman de discriminación alélica prediseñados. La expresión fue determinada mediante PCR a tiempo real.

Resultados: Tras analizar 30 SNPs dianas del gen STAT4 en una cohorte inicial española, observamos que las asociaciones más fuertes con LES eran con las variantes génicas rs3821236 (P= 7.07x10⁻⁸), rs7574865 (P= 9.37x10⁻⁶), rs3024866 (P= 3.83x10⁻⁷) y rs1467199 (P= 7x10⁻⁵). Todos estos SNPs fueron replicados con éxito en las otras 4 poblaciones independientes analizadas. Al realizar un análisis de independencia observamos que los SNPs rs7574865 y rs3821236 tenían un efecto genético independientes dentro del gen STAT4, confiriendo cada uno de ellos el mismo riesgo predictivo para LES. Además estas dos variantes junto con el SNP

rs3024866 estaban correlacionados con un aumento en la expresión de STAT4 en células de sangre periférica. Posteriormente se analizó la posible interacción génica entre los SNPs del gen IRF5 asociados con LES y estas variantes de STAT4, observándose que no existe interacción entre ellos. Lo cual sugiere un efecto aditivo entre los SNPs de ambos genes, para incrementar el riesgo de padecer LES.

Conclusión: nuestros datos confirman que el gen STAT4 tiene un papel importante en susceptibilidad al LES en diferentes poblaciones.

UVEITIS Y TRATAMIENTOS CON ANTI-TNF-ALFA: PRESENTACION DE 7 CASOS CLÍNICOS

Macías Fernández, Inmaculada; Chozas Candanedo, Nicolás; Gil Vélez, Ricardo; Gandía Martínez, Myriam; García Pérez, Sergio.

Hospital Universitario Puerta del Mar.

Objetivos: La uveítis es el proceso inflamatorio de la porción media del ojo. Es la tercera causa de pérdida visual irreversible y suele afectar a adultos jóvenes. Los tratamientos utilizados no han sido sometidos a rigurosos ensayos clínicos controlados, por lo que se basan en la experiencia clínica acumulada. A continuación describiremos 7 casos clínicos.

Material y métodos:

Caso 1: Varón de 53 años diagnosticado de Enfermedad de Beçhet 15 años antes, con afectación mucocutánea y ocular y episodios de panuveítis bilateral, que había realizado tratamiento con corticoides tópicos, intraoculares y sistémicos, metotrexate y ciclosporina y, que tras la retirada de éste último por secundarismos, presenta reactivación del proceso ocular, por lo que se inició tratamiento con Infliximab a dosis de 5mg/kg a las 0, 2, 6 y cada 8 semanas asociado a metotrexate 15 mg semanales, con mejoría del proceso inflamatorio y retirada del tratamiento esteroideo a los 2 meses del inicio de la terapia biológica y disminución gradual de la dosis del metotrexate, hasta su suspensión a los 8 meses del inicio del anti TNFalfa. Se decidió retirada cautelosa de la terapia biológica por mejoría a los 18 meses, pero hubo que reiniciarla en monoterapia a las pocas semanas después por reactivación del proceso ocular.

Caso 2: Varón de 24 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con IECAs, dislipemia en tratamiento con estatinas, hipogammaglobulinemia²³ a inmunosupresores y en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas y Enfermedad de Beçhet con afecta-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

ción ocular bilateral en forma de panuveitis de 3 años de evolución, habiendo realizado tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos, metotrexate sólo y asociado a ciclosporina y azatioprina, sin lograr remisiones prolongadas del proceso inflamatorio y precisando dosis esteroidea medias/altas para su control, por lo que se inicia tratamiento con Infliximab a dosis de 5mg/kg a las 0, 2, 6 y cada 8 semanas, teniendo que ser suspendido a los 3 meses del inicio de la terapia por sufrir un cuadro de infección respiratoria por *Mycobacterium Kansaii*. Posteriormente y tras comenzar de nuevo con inflamación ocular, se reinicia el tratamiento biológico con la misma pauta, encontrándose actualmente asintomático.

Caso 3: Mujer de 34 años con antecedentes personales de rinitis alérgica, diagnosticada de panuveitis bilateral en el contexto de Enfermedad de Behçet, iniciando tratamiento con corticoides tópicos, intraoculares y sistémicos asociados a ciclosporina, asociado posteriormente a metotrexate, azatioprina, sin lograr controlar en ningún momento el proceso inflamatorio ocular, por lo que, a los 8 meses del diagnóstico, se decide inicio de tratamiento combinado metotrexate e Infliximab a dosis de 5mg/kg a las 0, 2, 6 y cada 8 semanas con mejoría del proceso inflamatorio, y tratamiento de TBC latente con isoniacida +vitamina B6, estando actualmente, a los 3 meses del inicio de la terapia biológica, sin corticoides y con dosis decrecientes de metotrexate.

Caso 4: Varón de 43 años de edad diagnosticado de Espondilitis Anquilosante HLA B27+ afectación axial y episodios de uveítis anteriores agudas recidivantes de predominio en ojo izquierdo, habiendo realizado tratamiento tópico con resolución de síntomas y añadiendo sulfasalacina para controlar recurrencias de los episodios. Al no conseguir el objetivo terapéutico en cuanto a la afectación ocular, con más de 4-5 episodios al año, y al presentar datos de actividad articular (BASFI/BASDAI >4) se inicia tratamiento en monoterapia con Infliximab a dosis de 5mg/kg a las 0, 2, 6 y cada 8 semanas, encontrándose actualmente, a los 18 meses del inicio del tratamiento, asintomático y sin nuevos episodios de inflamación ocular.

Caso 5: Varón de 36 años de edad diagnosticado 5 años antes de Espondilitis Anquilosante HLA B27+ con afectación axial y periférica y episodios de uveítis anteriores agudas recidivantes y bilaterales, en tratamiento con AINEs, corticoides y como tratamientos modificadores de enfermedad, sulfasalacina, metotrexate y leflunomida, con eficacia desde el punto de vista articular, que

no ocular, por lo que, se decide inicio de tratamiento combinado metotrexate y Etanercept a dosis de 50 mg semanales, consiguiendo actualmente, tras más de 2 años de tratamiento, el que no haya aparecido ningún otro episodio inflamatorio ocular.

Caso 6: Mujer de 45 años diagnosticada de Enfermedad de Crohn con afectación ileocecal, 5 años antes, encontrándose en tratamiento con mesalacina y enemas de corticoides en episodios de inflamación de su enfermedad de base. Con anterioridad había hecho tratamiento con azatioprina que hubo de ser retirado por secundarismos. Es remitida a nuestra consulta para valoración de patología extraintestinal en forma de artralgias/raquialgias de ritmo mixto y antecedentes de uveítis anteriores agudas recidivantes de más de 3-4 episodios al año, con respuesta pobre a tratamiento tópico habitual. Se decide añadir a su tratamiento, Infliximab a dosis de 5mg/kg a las 0, 2, 6 y cada 8 semanas y, actualmente, a los 6 meses del inicio de la terapia biológica, las raquialgias han remitido y no ha vuelto a presentar más episodios de inflamación ocular.

Caso 7: Niña de 3 años y 4 meses de edad, remitida a consultas por artritis e rodilla derecha de 3 meses de evolución y cuadro de iridociclitis crónica bilateral de, al menos 9 meses de evolución, con sinequias en OD, tratada de forma tópica con colirios oculares. Se realiza estudio y se diagnóstica de Artritis Idiopática Juvenil oligoartricular factor reumatoide negativo y anticuerpos antinucleares positivos y se inicia tratamiento esteroideo sistémico, infiltración de la rodilla y metotrexate a dosis habituales con mejoría desde el punto de vista articular, pero no ocular, por lo que se decide añadir tratamiento con Adalimumab, logrando control de la inflamación ocular y remisión de la clínica articular. A los 3 meses del inicio de la terapia biológica pudo suspenderse el tratamiento esteroideo y el metotrexate.

Resultados: El tratamiento de la uveítis depende de la etiología, localización de la inflamación y severidad de la misma. Los fármacos inmunomoduladores están indicados en casos de inflamación intraocular que suponga una amenaza para la visión, tras fracaso o contraindicación a los corticosteroides o de administración precoz ante ciertas patologías oculares de mal pronóstico para disminuir su morbilidad visual. En los últimos años se han utilizado los fármacos biológicos, diferenciando los anti TNFalfa (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) y otros como el Daclizumab, Efalizumab, Anakinra y Alefacept. De todos ellos, con el que más experiencia acumulada existe es

con los antiTNFalfa, utilizados en patología ocular refractaria a tratamiento habituales, asociada a Enfermedad de Behçet, Enfermedad de Crohn, espondiloartropatías,..., observándose que son efectivos para disminuir la inflamación ocular, la recurrencia de los brotes y el uso concomitante de esteroideos y/o inmunosupresores.

Conclusiones: Los pacientes con uveítis no controladas con glucocorticoides tópicos, pueden requerir terapia sistémica esteroidea y agentes inmunosupresores (sulfasalacina, metotrexate, ciclosporina, azatioprina,...) y terapia biológica como los anti TNF y anti interleucinas entre otros. Al comparar los 3 antiTNF, se ha sugerido que los anticuerpos monoclonales son más efectivos que el receptor soluble, lo cual puede tener implicaciones en la práctica clínica diaria, aunque todos estos hallazgos deben ser confirmados con estudios prospectivos controlados.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER TRATADA CON RITUXIMAB: PRESENTACION DE UN CASO

Macías Fernández, Inmaculada; Chozas Candanedo, Nicolás; Gil Vélez, Ricardo; Gandía Martínez, Myriam; García Pérez, Sergio.

Hospital Universitario Puerta del Mar.

Objetivos: La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica granulomatosa que afecta principalmente al aparato respiratorio superior, inferior y a los riñones. Tiene dos formas clínicas de presentación: generalizada y localizada. El uso de la ciclofosfamida ha revolucionado el tratamiento de las vasculitis tipo GW y se considera el fármaco de elección para el control de esta enfermedad, sin embargo, la toxicidad de la ciclofosfamida limita su uso durante periodos prolongados. La aparición de nuevos fármacos, incluida la terapia biológica, se ha convertido en una esperanza para los pacientes que no responden a la terapia convencional o que han desarrollado complicaciones por el tratamiento. Presentamos un caso tratado con rituximab.

Material y métodos: Varón de 35 años con antecedentes personales de intolerancia a cotrimoxazol; hipertensión arterial en tratamiento con Enalapril; sinusopatía crónica y polipos nasosinusales intervenidos en varias ocasiones; hiperreactividad bronquial y granulomatosis de Wegener diagnosticada en 1999 en base a: anemia hemolítica autoinmune+ mononeuritis múltiple+proptosis globo ocular derecho+pseudotumor orbitario izquierdo con biopsia compatible con vasculitis necrotizante granulomatosa y C-ANCA positivos. Realizó trata-

miento con ciclofosfámid oral y esteroides durante 1 año. En el año 2001 sufre recidiva nasosinusal/ocular, y se inicia tratamiento con esteroides y metotrexato, que hubo de retirarse al año, por hipertransaminasemia mantenida, por lo que se sustituye por azatioprina. En enero - 2008 (ya sin tratamiento inmunosupresor) se detectó afectación ósea destructiva del septo, cornetes,... y crecimiento nodular de las fosas nasales en un TAC de senos, por lo que se reinició tratamiento con ciclofosfámid oral y corticoides, sin mejoría clínica ni biológica, ni radiológica, sin fiebre ni disnea ni hemoptisis, ni otra clínica acompañante. En la analítica destacaba: hemograma, bioquímica sérica, estudio de coagulación, sistemático de orina, proteinuria de 24 horas,... normales o negativos. ANA negativo. ANCA positivo patrón C-ANCA. Mantoux negativo. La radiografía de tórax, ecografía abdominal y exploración oftalmológica fueron normales. Se plantea con el servicio de ORL el inicio de tratamiento biológico con Rituximab como uso compasivo a dosis de 375mg/m² sc/semana (cuatro dosis en total) según protocolo, con mejoría clínica tanto de la sintomatología como radiológica, con disminución de pólipos y de la ocupación de los senos y fosas nasales.

Resultados y conclusiones: La WG es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta a los tractos respiratorios superior e inferior y, en la mayoría de los casos a los riñones. La enfermedad nasal se da hasta en un 80% de los casos e incluye inflamación de la mucosa con obstrucción nasal, ulceraciones y perforaciones del septo nasal, epistaxis y deformidad de la nariz "en silla de montar". El tratamiento se basa en los glucocorticoides a dosis altas y la asociación a inmunosupresores. El uso de la ciclofosfámid ha revolucionado el tratamiento de las vasculitis tipo GW y se considera el fármaco de elección para el control de esta enfermedad, sin embargo, su limita su uso durante periodos prolongados. La aparición de otros fármacos (como micofenolato-mofetilo, metotrexate, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas...), radioterapia local, tratamientos biológicos,... se han convertido en una esperanza para los pacientes que no responden a la terapia convencional o que han desarrollado complicaciones por el tratamiento. Así en algunos estudios se ha propuesto el uso de anticuerpos antiCD20 (rituximab), a dosis de 375mg/m² sc/semana, un total de 4 infusiones puede beneficiar y mejorar la enfermedad en pacientes con estenosis subglótica, granulomas retrobulbares y afectación de senos,... que no han respondido a la terapia convencional.

SINDROME DE SCHONLEIN-HENOCH: A PROPOSITO DE UN CASO

Macías Fernández, Inmaculada; Chozas Candanedo, Nicolás; Gil Vélez, Ricardo; Gandía Martínez, Myriam; García Pérez, Sergio.

Hospital Universitario Puerta del Mar.

Objetivos: El síndrome de Schönlein-Henoch (SHC) es una vasculitis que se manifiesta por una púrpura no trombocitopénica, artritis o artralgiás, dolor abdominal y, en una proporción variable de enfermos, existencia de nefropatía. Aunque suele afirmarse que es una vasculitis típica de la edad pediátrica, casi un tercio de los pacientes son mayores de 20 años. La nefritis es el principal factor pronóstico en el SHC.

Material y métodos: Presentamos un paciente varón de 58 años con antecedentes personales de ser ex fumador desde hacía 2 años y padecer EPOC tipo bronquitis crónica, que ingresa en nuestra Sección por presentar lesiones cutáneas eritematosas, no pruriginosas que comenzaron días previos, primero en miembros inferiores, aumentado en número y extensión a nalgas, tronco, miembros superiores y cara, acompañadas de poliartralgiás inflamatorias de pequeñas articulaciones (manos y pies) del mismo tiempo de evolución. No fiebre ni síntomas constitucionales. No aftas orales ni genitales. No dolor escrotal. No parestesias, mialgias ni debilidad muscular. No trastornos gastrointestinales, dolor abdominal ni genitourinario. No disnea, tos ni expectoración. No síndrome seco ni fenómeno de Raynaud. Como antecedente epidemiológico de interés refiere la toma de caracoles antes del proceso. Niega ingesta de medicación concomitante. A la exploración física, destacaba la existencia de edemas con f! óvea en tarsos y zonas pretibiales, sin signos de trombosis venosa profunda y lesiones en piel compatibles con una púrpura palpable de distribución universal respetando mucosas y algunas vesículas en miembros inferiores (figuras 1 y 2). Entre las exploraciones complementarias se objetivó una hemoglobina de 18.5 gr/dl; factor reumatoide positivo; proteína C reactiva de 5.8mg/dl; proteinograma compatible con proceso inflamatorio crónico, con complemento normal e IgA elevada. En el sistemático de orina existía microhematuria con una determinación de proteínas de 2.859 mg en orina de 24 horas. La función renal era normal. La determinación de ANA, ANCA, crioglobulinas, anticuerpos anti-membrana basal glomerular, inmunocomplejos circulantes, anticardiolipinas y beta2 microglobulinas y anticuerpos antipéptidos citrulinados,

fueron negativos. La serología VHC, VIH y otros virus fue negativa y la serología de virus de hepatitis B fue compatible con infección crónica con baja infectividad (con Ag HBs y Ac totales HBc y Hbe positivos y carga viral de VHB negativa). En las pruebas de imagen realizadas (ecografías, radiologías,...) no se encontraron alteraciones.

Se realizó una biopsia cutánea que fue compatible con vasculitis leucocitoclástica purpúrica. Se biopsió la médula ósea sin encontrar alteraciones y en la biopsia renal se encontraron glomérulos, ninguno hialinizado, sin formación de semilunas, con cápsula normal, con leve aumento de la matriz mesangial acompañada de algún foco de celularidad; membranas basales normales; túbulos, arterias, arteriales e intersticio, sin alteraciones y el estudio con inmunofluorescencia mostró depósitos para IgA ++ y C3+ en relación con el mesangio y granular, todo ello compatible con una nefropatía IgA grado I (clasificación de HAAS). Con la sospecha de una SHC, se inicia tratamiento con prednisona oral a dosis de 1mg/Kg/día, con mejoría paulatina de las lesiones cutáneas. Además se pautó tratamiento con ARA II y estatinas como antiproteinúricos. Actualmente, tras un año del diagnóstico, el paciente mantiene tratamiento con dosis bajas de corticoides, y presenta buena función renal, proteinuria menor de 500mg/dl y la carga viral del virus de hepatitis B sigue siendo negativa. No ha desarrollado nuevos síntomas.

Resultados y conclusiones: El SHC histológicamente se caracteriza por la existencia de una vasculitis leucocitoclástica cutánea y depósito de IgA por inmunofluorescencia directa en el sistema vascular de cualquier órgano biopsiado, como por ejemplo, riñón. La nefritis es el principal factor pronóstico en el SHC. Su frecuencia oscila entre el 20-100% y tiene mayor riesgo de presentación y gravedad, en los adultos. En un 90% sólo existe microhematuria, aunque también se asocian oliguria, hipertensión arterial y/o proteinuria, originando un síndrome nefrótico/nefritico. La afectación renal es dinámica y puede evolucionar con los años, incluso en ausencia de manifestaciones extrarrenales.

En cuanto al tratamiento, no se disponen de estudios controlados y, aunque las lesiones cutáneas se resuelven sólo con reposo, a veces pueden usarse corticoides si son extensas o tienden a la cronicidad. La artritis responde a AINE/corticoides. El tratamiento con corticoides de las manifestaciones digestivas y renales continúa en controversia, por la posible resolución espontánea del cuadro y por la ausencia de estudios controlados.. Por lo general, es necesario el tratamiento sintomático de la posi-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

| PACIENTE | EDAD (años) | SEXO | DIAGNÓSTICO | EVOLUCIÓN (AÑOS) | TRATAMIENTOS PREVIOS | SEGUIMIENTO (meses) | RESPUESTA | REACCIONES ADVERSAS |
|----------|-------------|-------|-------------|------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------------------|---|
| 1 | 31 | Mujer | LCSA | 10 | AP, DP, PD, MTX, AZA, IGIV, RTX | 18 | Completa | Fiebre y cefalea con las primeras dosis |
| 2 | 30 | Mujer | LCSA | 8 | AP, DP, PD, MTX, AZA, IGIV | 4 | Incompleta (recaída a los 2 meses) | Febrícula con la primera dosis |
| 3 | 60 | Mujer | UV | 5 | AH, AP, AL, MTX, CSP, IGIV | 10 | Completa | Ninguno |
| 4 | 30 | Mujer | UV | 3 | AH, AP, AL, MTX, CSP, IGIV | 9 | Completa | Ninguno |

AP: antipalúdicos; DP: dapsona; PD: prednisona; MTX: metotrexato; AZA: azatioprina; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; RTX: rituximab; AH: antihistamínicos; AL: antagonistas de leucotrienos; CSP: ciclosporina.

ble hipertensión arterial, del síndrome nefrótico..., y, como inmunosupresores, corticoides orales o en bolos endovenosos, inmunoglobulinas, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato. Los datos en la literatura sugieren un efecto protector de los corticoides sobre el desarrollo de nefropatía, por tanto en situaciones en las que existe afectación digestiva y lesiones cutáneas persistentes (>de 2 meses), parece razonable su empleo, por el beneficio potencial de su administración pr! ecoz en el curso de la PSH tanto para las complicaciones agudas (dolor abdominal y cirugía) como para las crónicas (recurrencias y enfermedad renal) de la enfermedad. Sin embargo, y hasta que no dispongamos de estudios prospectivos controlados, el tratamiento de la PSH, especialmente de la afección visceral, seguirá siendo controvertido.

MUJER DE 76 AÑOS CON ENFERMEDAD DE STILL Y AFECTACIÓN PULMONAR

Sánchez Simonet, M^o Victoria; Miralles Linares, Francisco; Molero Campos, Encarnación.
Hospital Parque San Antonio. Málaga. Servicio de Medicina Interna.

Objetivos: Describir un caso de enfermedad del Still del adulto de presentación en edad avanzada y con afectación pulmonar.

Material y métodos (caso clínico): Mujer de 76 años que comienza con odinofagia de 2 semanas de evolución, fiebre elevada, rash maculopapular no pruriginoso en tronco y raíz de extremidades junto con artritis de carpo derecho, artralgias y mialgias.

En exploración destacaba rash en espalda que desaparecía a la presión con lesiones maculares eritematosas en brazo izquierdo y tronco, y en aparato locomotor edema con fovea en mano derecha, dolor a la movilización de ambos carpos, rodillas y tobillos.

En las pruebas complementarias, intensa leucocitosis que llegó a 36.700/mm³ con desviación izquierda con granulación tóxica y formas inmaduras, reactantes de fase aguda elevados, LDH 1.700 U/L y GGT de 162 U/L, ANA, ANCA y FR normales y biopsia cutánea con infiltrado linfocitario perivascular superficial.

Se descartaron enfermedades infecciosas, tumorales, vasculitis, enfermedades del tejido conectivo y alérgicas. Con la sospecha clínica de enfermedad de Still, solicitamos ferritina que resulta elevada 13.604 ng/ml. Comenzamos tratamiento con prednisona oral a 1 mg/kg de peso con mejoría clínica.

Al mes del alta y coincidiendo con bajada de corticoides, reingreso por reaparición de fiebre, tos seca y disnea de mínimos esfuerzos. A la exploración destacó taquipnea, saturación 02 78%, crepitantes finos diseminados. En TAC de torax se apreció infiltrados difusos en ambos campos pulmonares con engrosamientos intersticiales irregulares que fueron empeorando. Se comenzó tratamiento con antibióticos de amplio espectro, TMP-SMX y corticoides a dosis elevadas con mejoría clínica lenta. Se descartó causa infecciosa. Aunque no se realizó biopsia pulmonar, creemos que dado el contexto clínico se trata de una afectación pulmonar de la enfermedad de Still.

En consulta externa continuó tratamiento con corticoides que se pudieron suspender al año, con normalización de RFA, ferritina y TAC de tórax. Actualmente asintomática.

Resultados: La enfermedad de Still es un proceso inflamatorio que presenta 2 picos bimodales: 15-25 años y 36-46 años, siendo muy rara la presentación por encima de los 70 años como en nuestro caso. Así mismo la afectación intersticial pulmonar difusa también se ha descrito en la enfermedad de Still.

Conclusión: La asociación de enfermedad de Still en un paciente de edad avanzada y afectación pulmonar severa es muy poco frecuente, aunque descrita en la literatura al menos en 2 ocasiones.

USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PATOLOGÍA CUTÁNEA

Daniel Sánchez-Cano¹, José Luis Callejas-Rubio¹, Raquel Ríos-Fernández¹, María Antonia Fernández-Pugnaire², María Teresa Gutiérrez Salmerón², José Manuel de la Higuera Torres-Puchol¹, Norberto Ortego-Centeno¹.

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Objetivos: Describir la respuesta al uso fuera de ficha técnica de efalizumab y omalizumab en el lupus cutáneo subagudo (LCSA) y la urticaria vasculitis (UV), respectivamente.

Métodos: Se administró efalizumab (100 mg subcutáneos semanales) a 2 pacientes con LCSA y omalizumab (300mg subcutáneos semanales) a otras 2 pacientes con UV, como uso compasivo en un intento de controlar su enfermedad refractaria a tratamiento estándar, apoyado en casos o series de casos de la literatura. Las 4 pacientes estaban en seguimiento conjunto por nuestra Unidad y el Servicio de Dermatología.

Resultados: Las características de las 4 pacientes así como su respuesta al tratamiento recibido se resumen en la tabla 1.

Discusión: Las nuevas terapias biológicas han proporcionado nuevas opciones terapéuticas en casos refractarios de distintas patologías, como el LCSA y la UV. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el CD11, una subunidad del antígeno 1 asociado a la función leucocitaria, bloqueando así la activación y migración de los linfocitos T. Su uso está aprobado para el tratamiento de la psoriasis, pero se han comunicado casos de empleo con éxito en diversas patologías cutáneas en las que los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en su fisiopatología, como es el caso de diferentes formas de lupus cutáneo. Llama la atención, sin embargo, la descripción del desarrollo de LCSA en pacientes con liquen plano oral erosivo tratados con efalizumab. Por otro lado, omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que neutraliza la IgE mediante su fijación al dominio C3 de la cadena pesada de la misma. Está aprobado para su empleo en el asma persistente moderado a grave, aunque también se han comunicado su utilidad en diversas formas de urticaria. 3 de las 4 pacientes alcanzaron remisión completa de su patología, mientras que 1 de ellas tuvo una respuesta parcial recayendo a los 2 meses y suspendiéndose finalmente efalizumab a los 4 meses.

Conclusiones: Efalizumab y omalizumab se presentan como una posible alternativa en algunos casos de patología cutánea autoinmune resistente al tratamiento convencional, si bien aún queda por determinar su verdadero papel.

PANICULITIS LÚPICA EN REGIÓN PERIPAROTÍDEA

Ríos-Fernández R, Arias-Santiago S, Aneiros-Fernández J, Dulanto C, Ortego-Centeno N.

Servicio de Dermatología. Unidad de enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción: La paniculitis lúpica o lupus profundo es una forma clínica poco frecuente de lupus

eritematoso cutáneo crónico. Es más frecuente en mujeres de entre 20 y 45 años. Puede asociarse a otras formas de lupus discoide, lupus eritematoso sistémico o bien ocurrir de forma aislada. Se presenta en forma de nódulos o placas subcutáneas en la cara, extremidades o tronco; evoluciona por brotes y tiene tendencia a dejar cicatrices y áreas de lipoatrofia. Presenta una histología característica y buena respuesta al tratamiento con antipalúdicos y corticoides.

Caso clínico: Mujer de 55 años con una lesión periparotídea derecha profunda, difusa, de bordes mal definidos, consistencia leñosa y leve pigmentación superficial que había sido estudiada durante más de dos años en el servicio de Cirugía Maxilofacial con sospecha de parotiditis crónica o neoplasia. Los resultados del TAC, RNM y PAAF descartaron lesión parotídea. La ecografía sugería quiste sebáceo con degeneración grasa. Finalmente la biopsia fue compatible con lupus profundo. En el estudio inmunológico destaca ANA screening de 1.38, ANA IFI 1/160 patrón granular y elevación de la VSG. No presentaba síntomas sistémicos salvo artralgias esporádicas. Se pautó tratamiento con corticoides e hidroxicloroquina a dosis de 200mg/día con muy buena respuesta al tratamiento.

Comentarios: Aunque es frecuente la localización facial en la paniculitis lúpica, son pocos los casos descritos en la literatura con afectación de región periparotídea. En esta paciente las lesiones se iniciaron a una edad poco habitual (55 años) y además aparentaba ser una enfermedad del parénquima parotideo como neoplasia o parotiditis lo que motivó el retraso diagnóstico.

La paniculitis lúpica presenta unos detalles histológicos típicos y debería de ser considerada en el diagnóstico diferencial de una lesión periparotídea de origen incierto, puesto que un diagnóstico correcto permite un tratamiento médico adecuado evitando parotidectomías innecesarias como ha ocurrido en algunos casos descritos en la literatura.

CHILBLAIN LUPUS O LUPUS PERNOIO: ANÁLISIS DE SEIS CASOS Y REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Callejas-Rubio JL, Arias-Santiago S, Almazán-Fernández FM, Fernández-Pugnaire MA, Gutiérrez-Salmerón MT, Ortego-Centeno N.

Servicio de Dermatología. Unidad de enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción: El lupus pernio (LP) es una forma infrecuente de lupus eritematoso cutáneo crónico que se caracteriza por máculas eritemato-violáceas localizadas en zonas acrales (nariz, orejas, dedos...) que se desencadenan por el frío y la humedad.

Material y métodos: Se han estudiado seis casos de lupus pernio diagnosticados en el Servicio de Dermatología y Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital San Cecilio de Granada. Se han analizado la presencia de los criterios diagnósticos definidos por Su et al junto con otra serie de parámetros clínicos y analíticos.

Resultados: Los seis casos estudiados corresponden a mujeres con una edad media de 55,3 años (35-73 años). En cuatro de ellas se cumplieron todos los criterios de Su et al para el diagnóstico de LP. En los dos casos restantes no se comprobó histológicamente las características de LP pero la evolución posterior a un LES hace muy probable este diagnóstico. En cuanto al análisis de los demás parámetros destaca el fenómeno de Raynaud en el 50% de las pacientes, al igual que una marcada fotosensibilidad. En todos los casos los ANAs fueron positivos a títulos superiores a 1/80, con disminución del complemento en dos pacientes y elevación del título de anti-Ro en dos mujeres. En cuatro pacientes se diagnosticaron otras enfermedades autoinmunes (tres con síndrome de Sjögren y una con enfermedad de Graves-Basedow). Tres pacientes fueron diagnosticadas de LES y en todas ellas el diagnóstico de LP fue previo al de la enfermedad sistémica. La respuesta al tratamiento con antipalúdicos y corticoides orales fue buena, sin embargo, en dos casos se precisó de micofenolato mofetil.

Conclusiones: Ante un paciente con síntomas de perniosis es necesario descartar la presencia de un LP, para ello son útiles los criterios definidos por Su et al. En aquellos casos en los que la biopsia no se pueda realizar o sea rechazada, el estudio de autoanticuerpos, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad o la asociación con otras enfermedades autoinmunes deben alertar de un posible LP. Por lo tanto, la incorporación de estos elementos como criterios menores permitiría realizar un diagnóstico probable de LP, reservando el diagnóstico de certeza para aquellos casos con confirmación histológica. La importancia de un diagnóstico correcto radica en que sobre el 20-50% de los pacientes con LP desarrollan con posterioridad un LES.

MANEJO DE LA GESTACIÓN DE ALTO RIESGO EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TROMBOSIS

Manzano Badía, Carmen¹; González Nieto, Jose Antonio¹; Pérez Muñoz, Begoña¹; Muñoz Beamud, Francisco¹; Benito Conejero, Sara¹; Martín Suárez, Ignacio¹
¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Introducción: El embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunes y estados de hipercoagulabilidad implica un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas durante este, abortos, desprendimiento prematuro de placenta, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado (CIR), entre otros.

Objetivos: Nos planteamos como objetivo revisar nuestra experiencia y resultados en el manejo de la gestación en pacientes con enfermedades autoinmunes y estados de hipercoagulabilidad seguidos en una Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS).

Material y métodos: Realizamos una revisión de Historias Clínicas de las pacientes seguidas en la UEAS y que han tenido alguna gestación.

Resultados: Se han revisado 64 gestaciones de 57 pacientes de las cuales un 40,3% (23) presentan trombofilia hereditaria (siendo la más frecuente el Factor V de Leyden), un 21% (12) síndrome antifosfolípido primario, un 7% (4) LES, un 3,5%⁽²⁾ LES con ACL positivo, un 17,54% (10) LES + síndrome antifosfolípido, un 3,5% (2) ETV idiopática y un 15,78% (9) con otros diagnósticos.

En 22 gestaciones se mantuvo tratamiento con AAS durante el embarazo (en 16 de ellas se sustituyó por HBPM 4 semanas antes del parto, manteniéndose hasta 4 semanas posparto); 17 mantuvieron desde el inicio de la gestación combinación de AAS con HBPM a dosis bajas; en 7 HBPM a dosis anticoagulantes, 5 de ellos por ETEV; el tratamiento esteroideo se pautó en 18 embarazos, 10 durante la gestación y 8 en el puerperio; no realizándose ninguna medida especial en 7.

Las complicaciones materno-fetales más frecuentes fueron CIR e insuficiencia placentaria en 7 gestaciones respectivamente, brote lúpico en 3, 5 amenazas de aborto en el 1º trimestre, 3 amenazas de parto prematuro con 1 episodio de esteatosis hepática, preeclampsia y síndrome de HELLP, como debut de la enfermedad y 11 abortos (en 8 pacientes)

El porcentaje de abortos, previo al inicio del seguimiento, 78,66% era superior, que el conseguido tras el control de dichas pacientes en la UEAI, 17,18%. El 45,4% de los abortos se obtuvo entre las

pacientes derivadas a nuestra UEAS con gestaciones ya iniciadas.

Conclusión: Por lo que podemos decir que tenemos baja incidencia de complicaciones, con un 82,82% de éxito terapéutico, entendiéndose por éxito, la gestación a término con feto viable.

TERAPIA CON BIOLÓGICOS. EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTEMICAS

González Nieto, Jose Antonio; Muñoz Beamud, Francisco; Manzano Badía, Carmen; Páez Rubio, María Inmaculada; Pérez Muñoz, Begoña; Martín Suárez, Ignacio.
 Hospital Juan Ramon Jimenez. Huelva.

Objetivos: Evaluación de la eficacia y seguridad del uso de los fármacos biológicos en el control de diversas enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) seguidas en nuestra consulta.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de 24 pacientes seguidos por diversas EAS que realizaron 35 pautas de tratamiento con fármacos biológicos asociado o no a otros inmunosupresores. Realizamos un análisis descriptivo analizando múltiples variables clínicas.

Resultados: Dieciocho pacientes eran mujeres y 6 varones con una mediana de edad de 50 años. Entre las enfermedades que presentaban, se encontraban el Overlap Syndrome, Espondilitis Anquilopoyética, espondiloartropatías asociadas o no a EII, Artritis Reumatoide, Vasculitis retiniana asociada a Beçhet, afectación cutánea de LES, Psoriasis grave, Sd. De Evans y trombopenia autoinmune.

Etanercept fue utilizado en 13 regímenes con dosis habituales de 50 mg a la semana en Espondiloartropatías o Artritis Reumatoide con buena respuesta en 7 de los casos.

Adalimumab fue utilizado en 13 regímenes con dosis de 40 mg cada dos semanas para el control de síntomas por Espondiloartropatías con buena respuesta en 11 de los casos.

Infliximab fue pautado en 4 regímenes de tratamiento a dosis habituales de 5 mg/kg cada 6 semanas para el control de síntomas por Espondiloartropatías con buena respuesta en 2 de los casos y vasculitis retiniana del Beçhet.

Efalizumab fue administrado con dosis 100 mg a la semana a dos pacientes con afectación cutánea grave de Psoriasis y LES respectivamente con buena respuesta en ambos casos.

Rituximab a dosis de 375 mg/kg/semana durante 4 semanas, fue prescrito en dos casos con

anemia hemolítica y trombopenia autoinmune respectivamente, con una excelente respuesta en ambos casos.

Tan solo en dos casos, Etanercept y Adalimumab fueron utilizados en monoterapia con buena respuesta, el resto de regímenes terapéuticos fueron en combinación otros inmunosupresores.

La tolerancia fue buena en todos los casos. Entre los efectos adversos, encontramos tres casos con infecciones no graves, un caso de reacción anafiláctica a Etanercept y un caso con de hepatitis toxica por Adalimumab.

Conclusiones: Bajo nuestra experiencia, la administración de fármacos biológicos es útil para el control de diversas EAS. Los fármacos anti-TNF fueron útiles en el control articular. Efalizumab ha mostrado muy buena respuesta ante la afectación cutánea grave y Rituximab en las manifestaciones hematológicas. Los efectos adversos han aparecido en tan solo 5 casos de los 35 revisados.

ANÁLISIS DIFERENCIAL DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). CORRELACIÓN CON EL PATRÓN DE CITOQUINAS PLASMÁTICAS

Pavón, Esther-José¹; Zumaquero, Esther-Cristina²; García-Pérez, Angélica³; Callejas-Rubio, José-Luis⁴; Ortego-Centeno, Norberto⁵; Zubiaur, Mercedes⁶; Sanchó, Jaime⁷.

Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, Armilla (Granada); Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Objetivo de estudio: Realizar un análisis de expresión diferencial de proteínas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con LES respecto a controles sanos e identificar posibles biomarcadores.

Material y métodos: Las proteínas de membrana y citosólicas de PBMCs de 14 pacientes con LES y de 15 controles sanos fueron separadas mediante electroforesis en geles de dos dimensiones y analizadas mediante el software PD-Quest para seleccionar aquellas proteínas cuya expresión estaba alterada en pacientes con LES respecto a los controles sanos. Las proteínas de interés fueron identificadas por espectrometría de masas (MAL-

DI-TOF). También se determinó la concentración plasmática de 10 citoquinas (IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IFN-gamma y TNF-alpha en 57 pacientes con LES y 49 controles sanos, así como en sobrenadantes de cultivo de PBMCs estimulados o no con superantígenos.

Resultados: Un total de 110 proteínas diferentes fueron identificadas en PBMCs por MALDI-TOF. El 30% de las proteínas estaban implicadas en procesos de señalización y comunicación celular, el 7,3% en procesos energéticos, el 17,3% en metabolismo proteico, el 25,4% en crecimiento celular y mantenimiento, un 5,4% en respuesta inmune, un 4,5% en metabolismo peptídico y plegamiento proteico, el 5,4% en regulación del metabolismo de los ácidos nucleicos, el 2,7% eran proteínas extracelulares y el 1,8% eran proteínas de función desconocida. La expresión de las proteínas de unión a calcio S100A8 (Calgranulina A) y S100A9 (Calgranulina B), y de la cadena alfa de la enzima LDH estaba aumentada en PBMCs de LES en comparación con la de controles sanos. Por el contrario, la expresión de albúmina, calreticulina, la proteína 1 supresora de Ras y la isoforma mayoritaria de la ciclofilina A estaban disminuidas. También se detectaron en plasma concentraciones significativamente elevadas de las 10 citoquinas testadas, aunque la IL-6, IL-2, IL-5, IL-10, e IL-13 eran las que mostraban un mayor incremento de la concentración en relación a los controles sanos. En pacientes con LES la IL-6 e IL-13 correlacionaban significativamente con expresión de la ciclofilina A.

Conclusiones: El estudio del proteoma de los PBMC de pacientes con LES junto con el análisis del perfil de citoquinas plasmáticas puede ser útil en la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico más temprano o un mejor seguimiento de la enfermedad.

SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO Y CLÍNICO DE UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE PÉNFIGO FOLIÁCEO TRATADA CON RITUXIMAB

Zumaquero, Esther-Cristina¹; García-Pérez, Angélica²; Arias-Santiago, Salvador³; Fernández-Pugnaire, María-Antonia⁴; Zubiaur, Mercedes⁵; Sancho, Jaime⁶.
Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, Armilla (Granada); Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.

Una mujer de 65 años ingresa en el servicio de Dermatología por cuadro de lesiones ampollasas y costrosas de dos meses de evolución siendo

diagnosticada de pénfigo foliáceo. La necesidad de dosis elevadas de corticoides para controlar el cuadro determinan un síndrome de Cushing ya trógeno por lo que se decidió iniciar tratamiento con Rituximab, a dosis de 375 mg/m² una vez a la semana durante 4 semanas.

Objetivos: Hacer un seguimiento semanal de los parámetros inmunológicos y clínicos de la paciente antes y después del tratamiento con Rituximab.

Materiales y Métodos: Previo al tratamiento y después de cada infusión de Rituximab se procede a la extracción de sangre de la paciente y de un control sano obteniéndose plasma y células mononucleares (PBMCs). Usando un sistema multiparamétrico se han cuantificado simultáneamente los niveles de 10 citoquinas en el plasma de la paciente. El análisis de marcadores de superficie se lleva a cabo mediante citometría de flujo. Tras la estimulación de los PBMCs con una mezcla de los superantígenos SEE y SEB se estudia la formación de sinapsis inmunológica mediante microscopía confocal, liberación de citoquinas y expresión de marcadores de activación.

Resultados: Tras el tratamiento con Rituximab se observa: Depleción total de linfocitos B desde la primera infusión, con descenso de los niveles de IgA y mantenimiento de la IgG. Disminución progresiva de los niveles de IL-6 e IFN-gamma en plasma. Aparición de una subpoblación de linfocitos T muy positiva para CD38. Fuerte disminución en la formación de la sinapsis inmunológica y menor expresión de CD69 en respuesta a superantígenos. Sin embargo, la respuesta clínica no se hace evidente hasta transcurridos tres meses sin aparición de nuevas lesiones tras un periodo de seguimiento de más de cuatro meses.

Discusión y Conclusiones: La disminución de citoquinas pro-inflamatorias y la menor capacidad de activación de los linfocitos T parecen estar directamente relacionados con la ausencia de linfocitos B y la menor capacidad de presentación antigénica derivada de ello. Desde el punto de vista clínico, el tratamiento con Rituximab permitió la reducción de dosis de corticoides y azatioprina, que producían importantes efectos adversos, con desaparición de la mayoría de las lesiones a partir de los tres meses de iniciarse el tratamiento. Rituximab se presenta como un tratamiento de segunda línea para aquellos casos de pénfigos foliáceo rebeldes al tratamiento convencional o para disminuir los efectos secundarios clásicos de los corticoides o inmunosupresores.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Borrachero Garro cristina, Molano Tejada Esther, Benito Conejero Sara, Martín Suárez Ignacio, Cuesta López Fuensanta, Pujol de la Llave Emilio.

M. Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Objetivos: analizar las características clínicas de nuestros pacientes con SAF.

Material y métodos: analizamos el perfil clínico de 30 pacientes con SAF y seguidos en una consulta de EAS. Recogida de datos mediante revisión retrospectiva de historias clínicas y análisis descriptivo.

Resultados: total de 30 pacientes. Edad media : 51,8 (± SD 13,6). El 70% mujeres. Eran SAF primario 60% y secundario 40%. (83,3% LES). Media de eventos por paciente: 2,033 (±2,4SD).

La manifestación inicial más frecuente fue la presencia de abortos (33,3%), seguido de TVP de miembros inferiores (26,7%), TEP y AVC (10% cada uno), infarto medular (3,3%), migraña (3,3%), trombosis venosas de otras localizaciones (6,7%), trombosis retiniana (3,3%), trombosis arterial 3,3%, La frecuencia de los segundos eventos (63,3% de los pacientes) fue la trombosis retiniana (16,7%) siendo el resto TEP (13,3%), TVP de miembros inferiores (10%), migraña (6,7%), vasculitis del SNC (3,3%), aborto (3,3%), AVC (3,3%), trombosis arterial (3,3%), trombosis de senos venosos (3,3%),

El tercer evento (33,3% de los pacientes) fue con más frecuencia livedo reticularis importante (13,3%) y el cuarto evento (16,6% de los pacientes) tuvo un distribución más repartida. Eventos que recidivaron con mayor frecuencia fueron trombosis retiniana, abortos y TVP de miembros inferiores.

Hallazgos analíticos: Ac anticardiolipinas IgG presentes en el 50% de los pacientes (media de valores positivos 50,3). Ac Anticardiolipina Ig M en el 23,3% (media de valores positivos 40,14). El anticoagulante lúpico fue positivo en 56,6% y La β-2 glicoproteína en el 43,3% (media de valores positivos 42,76). Se halló trombopenia en un 36,6% de los pacientes. Los ANA > 1/40 estuvieron presentes en el 50%. El valor medio de PCR fue de 1,9 (± 3,3 SD) y de VSG 29 (± 20,8 SD).

Otros estados de hipercoagulabilidad asociados (10% de los pacientes) fueron por orden de frecuencia la Mutación de la protrombina heterocigota 202 10, Factor V Leyden heterocigota, Hiperhomocisteinemia y Déficit de proteína C. Hallamos 2 pacientes con Ac Antiprotrombinasa.

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

Factores de riesgo cardiovascular más frecuentes: dislipemia (43,3%), diabetes (6,6%), tabaquismo (36,6%), HTA (36,7%).

En el momento de aparición del segundo evento y posteriores, un 40% de los pacientes tomaban AAS y un 17% Acenocumarol.

HIPOVITAMINOSIS D Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN UNA COHORTE DE ENFERMOS DE CROHN DE LA PROVINCIA DE GRANADA

Sánchez Cano, Daniel¹; Ríos Fernández, Raquel¹; Callejas Rubio, José Luis¹; Cardeña Pérez, Carlos²; Gómez García, María³; González Calvin, Jorge²; Martínez López, Blanca¹; de la Higuera Torres-Puchol, José¹; Ortego Centeno, Norberto¹.

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ³Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivos: Describir la prevalencia de la hipovitaminosis D y su posible relación con una baja densidad mineral ósea (DMO) en una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de la provincia de Granada.

Material y métodos: Se incluyeron 46 pacientes diagnosticados de EC de ambas Áreas Sanitarias de Granada. Las características demográficas de los mismos se describirán en una tabla. Se midieron niveles séricos de 25 vitamina D (25VitD), y se determinó la DMO en cuello de fémur (CF) y columna lumbar (CL) mediante DEXA. Se compararon las medias mediante la prueba T para muestras independientes empleando el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados: El 63% de los pacientes de nuestra serie mostraron niveles bajos de 25VitD (inferior a 20 ng/ml), los cuales presentaron niveles de parathormona más elevados, aunque no de forma significativa (57,4 pg/ml vs. 50,5 pg/ml). Un 6,5% de los pacientes presentó un Z-score por debajo de -2 en CF, y un 19,6% en CL, siendo este valor de 21,7% para un Z-score inferior a -2 en CF o CL. Valorados en función del T-score, el 6,5 y el 54,3% presentó, respectivamente, criterios de osteoporosis y de osteopenia en CF, mientras que dichos valores en CL fueron de 6,5 y 43,5%, respectivamente. Los pacientes con hipovitaminosis D presentaron una menor masa ósea, en términos de T-score, tanto en CL (-1,33 ± 1,43 vs. -0,83 ± 0,95) como en CF (-1,23 ± 1,01 vs. -0,99 ± 0,54), aunque no hubo diferencias significativas, posi-

blemente por el escaso número de pacientes. Tampoco se encontraron diferencias en relación al Z-score, ni en CL ni en CF (-1,15 ± 1,44 vs. -0,67 ± 0,93 y -0,91 ± 0,99 vs. -0,780 ± 0,60, respectivamente).

Conclusiones: La prevalencia de osteoporosis/osteopenia, así como de hipovitaminosis D, en los pacientes con EC es elevada en nuestro medio, con cifras incluso superiores a las descritas en otras latitudes. Existe una tendencia entre nuestros pacientes hacia una baja DMO, tanto en CF como en CL, si bien! no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa. No obstante, hacen falta estudios con un mayor número de pacientes para conocer el papel exacto de la hipovitaminosis D en el desarrollo de osteoporosis/osteopenia en la EC

DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: FACTORES RELACIONADOS Y SITUACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO

Sánchez Cano, Daniel¹; Ríos Fernández, Raquel¹; Callejas Rubio, José Luis¹; Cardeña Pérez, Carlos²; Gómez García, María³; González Calvin, Jorge²; Martínez López, Blanca¹; de la Higuera Torres-Puchol, José¹; Ortego Centeno, Norberto¹.

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ³Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivos: Describir la prevalencia de baja densidad mineral ósea (DMO) en una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de la provincia de Granada, los posibles factores relacionados y los niveles de marcadores bioquímicos de remodelado óseo en los mismos.

Material y métodos: Se incluyeron 46 pacientes diagnosticados de EC de ambas Áreas Sanitarias de Granada. Las características demográficas de los mismos se describirán en una tabla. Se determinó la DMO en cuello de fémur (CF) y columna lumbar (CL) mediante DEXA. Se consideraron como posibles factores relacionados el tabaquismo, un bajo índice de masa corporal (IMC), el uso de esteroides, un proteína C reactiva elevada y una enfermedad activa de acuerdo al índice CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Finalmente se determinaron niveles de fosfatasa alcalina ósea (bALP) y osteocalcina (OC) como marcadores de formación ósea, y niveles de fosfata-

sa ácida tartrato resistente (TRAP) y telopéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (CTX) como marcadores de resorción ósea. Se procesaron los datos empleando el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados: Un 6,5% de los pacientes presentó un Z-score por debajo de -2 en CF, y un 19,6% en CL, siendo este valor de 21,7% para un Z-score inferior a -2 en CF o CL. Valorados en función del T-score, el 6,5 y el 54,3% presentó, respectivamente, criterios de osteoporosis y de osteopenia en CF, mientras que dichos valores en CL fueron de 6,5 y 43,5%, respectivamente. El porcentaje de pacientes con Z-score inferior a -2 en CF o CL fue mayor en aquellos que eran fumadores (18,2 vs. 4,5%), tomaban corticoides (13,6 vs. 9,1%), presentaban una PCR superior a 0,5 mg/ml (18,2 vs. 4,5%) y tenían enfermedad activa de acuerdo al CDAI (20,45 vs. 2,3%), siendo menor en aquellos con un IMC inferior a 20 kg/m² (2,3 vs. 20,45%); en todos los casos, sin diferencia estadísticamente significativa. Tampoco las hubo en cuanto a niveles de marcadores de remodelado óseo; los pacientes con Z-score inferior a -2 presentaron niveles más altos de OC y CTX, fueron en (17,5 ± 12,0 vs. 15,7 ± 11,3 ng/ml, y 0,583 ± 0,263 vs. 0,488 ± 0,384 pg/ml, respectivamente), niveles menores de bALP (13,9 ± 7,8 vs. 14,6 ± 7,2 µg/ml) y similares de TRAP (2,26 ± 0,68 vs. 2,22 ± 0,83 UI/l).

Conclusiones: La prevalencia de baja DMO es importante entre los enfermos de Crohn de nuestro medio. Parece que ésta es menor en aquellos que fuman, toman corticoides, y tienen una enfermedad activa, si bien no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa. Los niveles de marcadores de remodelado óseo son un tanto dispares. Hacen falta estudios con mayor número de pacientes para conocer el verdadero papel de la osteoporosis en la EC.

EL GEN STAT4 PARECE INFLUIR EN LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LOS FENOTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

Rueda B¹, Broen J², Simeon C³, Hesselstrand R⁴, Diaz B⁵, Sanchez H⁵, Ortego-Centeno N⁶, Riemekasten G⁷, Fonollosa V³, Vonk MC², van den Hoogen FHJ⁸, Sanchez-Román J⁹, Aguirre-Zamorano MA¹⁰, García-Portales R¹¹, Pros A¹², Camps MT¹³, Gonzalez-Gay MA¹⁴, Coenen MJH¹⁵, Airo P¹⁶, Beretta L¹⁷, Scorza R¹⁷, van Laar J¹⁸, Gonzalez-Escribano MF¹⁹, Nelson JL²⁰, Radstake TRDJ² y Martin J¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Ney-

ra" (CSIC), Granada, Spain. ² Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. ³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. ⁴ Department of Rheumatology, Lund University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden. ⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. ⁶ Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. ⁷ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, Germany. ⁸ Department of Rheumatology, Sint Maartenskliniek, Nijmegen, The Netherlands. ⁹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ¹⁰ Servicio de Reumatología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. ¹¹ Servicio Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ¹² Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ¹³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. ¹⁴ Servicio de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain. ¹⁵ Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. ¹⁶ Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica Spedali Civili, Brescia, Italy. ¹⁷ Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, University of Milan, Milan, Italy. ¹⁸ Department of Rheumatology, Newcastle, United Kingdom. ¹⁹ Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ²⁰ Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America.

Objetivos: STA4 es un factor de transcripción esencial en la regulación de la actividad de los linfocitos T. Recientemente se ha descrito que el gen STAT4 está fuertemente asociado con susceptibilidad a diversas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (RA) y el lupus eritematoso sistémico (SLE). El objeto de este estudio fue investigar el posible papel del gen STAT4 en la predisposición genética esclerosis sistémica (SSc) o su fenotipo clínico.

Material y métodos: Se analizaron un total de 1317 pacientes de SSc (896 afectados de SSc limitada (lcSSc) y 421 afectados de SSc difusa (dcSSc)) y 3113 controles procedentes de una cohorte inicial española y otras cinco cohortes independientes de ascendente europeo (Holanda, Alemania, Suecia, Italia y Norte América). Como marcador genético del gen STAT4 se seleccionó el polimorfismo rs7574865 G/T consistente en el cambio de una sola base (SNP).

Resultados: Se observó que el alelo rs7574865 T se asociaba de forma significativa con susceptibilidad a lcSSc en la población española ($P=1.9 \times 10^{-5}$ OR 1.61 95 % CI 1.29-1.99) pero no con susceptibilidad a dcSSc. Además se pudo obser-

var que en los individuos homocigotos rs7574865 TT el riesgo para lcSSc aumentaba de forma significativa (OR 3.34, $P=1.02 \times 10^{-7}$ 95 % CI 2.11-5.31). En las cinco cohortes de replicación se pudo confirmar tanto la asociación del alelo rs7574865 T con susceptibilidad a la lcSSc (ORs entre 1.15 y 1.86) como el efecto neutro de este alelo en la susceptibilidad a la dcSSc. Así mismo, en un meta-análisis para analizar de forma conjunta el polimorfismo rs7574865 se mostró que el alelo T confiere un fuerte riesgo para la susceptibilidad a lcSSc (OR conjunta 1.54 95% CI 1.36-1.74; $P < 0.0001$).

Conclusiones: Nuestros datos muestran que el gen STAT4 se asocia de manera fuerte y reproducible con predisposición genética a lcSSc sugiriendo que este gen parece ser uno de los marcadores genéticos que influye en el desarrollo del fenotipo de SSc.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Manzano-Badía Carmen, Martínez-Marcos Francisco J, Lomas-Cabezas Jose M, Nouredine Mariam, Radka Ivanova, Plata-Ciésar Antonio, Hidalgo-Tenorio Carmen, de la Torre-Lima Javier, Reguera-Iglesias Jose M, Ruiz-Morales Josefa, Gálvez-Acebal Juan, de Alarcón-González Aristides, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad que se puede presentar con una gran variedad de signos y síntomas. Muchas de estas manifestaciones son propias también de algunas de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). El objetivo de este estudio ha sido describir las manifestaciones de la EI que plantean con relativa frecuencia un diagnóstico diferencial con las EAS a partir de una amplia casuística de EI izquierdas.

Material y métodos: Análisis de la cohorte de pacientes con EI izquierda del Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Socie-

dad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (GEICV-SAEI), la cual está formada por los casos de dicha entidad en pacientes mayores de 18 años atendidos en estos hospitales (desde 1984 hasta la actualidad).

Resultados: Se incluyeron 877 pacientes con el diagnóstico de EI izquierda (68% varones, edad media 53 años, episodios con hemocultivos negativos: 10,5%). Las principales manifestaciones clínicas que se podrían haber prestado a un diagnóstico diferencial con las EAS fueron: Síndrome constitucional: 36,8% (más fiebre: 30,2%; sin fiebre: 6,5%). Esplenomegalia: 26,7%. Fiebre sin soplo cardíaco al ingreso ni clínica de insuficiencia cardíaca: 14,3% (más hemocultivos negativos: 1,4%). Embolias arteriales en pacientes menores de 50 años: 16,8%. Embolia arterial más plaquetopenia $< 100.000/mm^3$: 4,9%. Artritis: 7,9%. Artralgias: 4,5%. Factor reumatoide elevado: 7,4% (más artralgias o artritis: 2,1%). Desarrollo de insuficiencia renal: 27% (más artralgias o artritis: 3,4%). Desarrollo de glomerulonefritis: 2,3%. Clínica a nivel del sistema nervioso central más desarrollo de insuficiencia renal: 8,4%. Manifestaciones cutáneas y vasculares periféricas: 25,7%.

Conclusiones: En un notable porcentaje de casos, las manifestaciones clínicas de la EI pueden simular una EAS. Ante un paciente con sospecha de EAS, debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de que estemos ante una EI.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LUPUS SISTÉMICO Y SÍNDROMES OVERLAP. DESCRIPCIÓN Y EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Quattrino, S; Ortiz López, E; Pérez Muñoz, B; Muñoz Beaud, F; González Nieto, J; Martín Suárez, I. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez Huelva.

Objetivos: Estudiar las manifestaciones cutáneas más frecuentemente presentadas en casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y síndromes Overlap seguidos en nuestra consulta.

Material y métodos: Revisión de 35 Historias Clínicas de pacientes con estas patologías con alguna manifestación cutánea durante el seguimiento. Realizamos un análisis descriptivo estudiando múltiples variables clínicas, tratamiento empleado y respuesta presentada.

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

Resultados: 27 pacientes eran mujeres y 8 hombres. Mediana de edad: 40 años (23-76). 31 diagnosticados de LES, 3 Overlaps Syndrome y 1 Síndrome Antifosfolípido (SAF).

Manifestaciones del LES: Articulares en 24 pacientes; hematológicas en 9 (5 pancitopenia); Pulmonares en 4 (pleuritis con derrame); 2 polineuropatía, 1 meningitis lúpica; 2 Psicosis Lúpica y 4 manifestaciones cardíacas (2 pericarditis y 2 valvulopatías). El SAF asociado apareció en 7 enfermos y 18 presentaron enfermedad autoinmune concomitante: (7 Sjögren, 3 tiroiditis, 3 espondiloartropatías, 3 alopecia areata y 1 psoriasis). La enfermedad cursó en forma de brotes, en número entre 0 y 5, siendo graves en 4 pacientes.

En cuanto a lesiones específicas de la piel: El 65% (23 pacientes) presentó lesiones de LE cutáneo agudo (16 Rash malar, 16 fotosensibilidad). El 60% (21 pacientes) presentó lesiones de LE cutáneo subagudo: (18 forma anular y 3 papuloescamosa o psoriasiforme). El 11% (4 pacientes) presentó lesiones de LEC crónico (1 lupus discoide clásico localizado y 3 paniculitis lúpica). 19 pacientes (54,2%) presentaron lesiones de la piel no específicas: 7 vasculopatías (1 vasculitis, 1 lido reticularis y 5 Raynaud), 3 alopecia no cicatricial, 8 úlceras bucales, 1 nódulos reumáticos y 1 urticaria crónica. El 88% presentaba lesiones cutáneas al diagnóstico. En un caso, la afectación se produjo por inducción farmacológica con Leflunomida.

Para el Tratamiento Tópico se usaron fotoprotectores en 18 casos, corticoides en 12 e inmunosupresores en 8. Para el tratamiento Sistémico, 7 precisaron esteroides, 23 antipalúdicos y 11 inmunosupresores (Metotrexate más empleado). Los fármacos biológicos se usaron en 5 pacientes. (1 Rituximab, 1 Efalizumab, 3 Adalimumab), coincidiendo con enfermedad sistémica grave.

La evolución fue favorable en 33 casos, respondiendo 4 personas (21,5%) a tratamiento tópico exclusivamente y el resto (88,5%) a Tratamiento tópico y sistémico.

Conclusiones: Para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas es fundamental la fotoprotección. Los antimaláricos representan el tratamiento de elección por su eficacia y seguridad. Si resulta ineficaz, la opción más empleada es la asociación de un inmunosupresor. Es importante distinguir entre los subtipos de enfermedad de la piel específica del lupus, ya que el grado de afectación puede ser reflejo de la actividad del LES. Sólo en los casos de mayor actividad sistémica se empleó tratamiento con fármacos Biológicos.

PAPEL DE LAS ESTATINAS COMO TERAPIA ANTITROMBÓTICA: ESTUDIO DE LOS EFECTOS IN VIVO DE LA FLUVASTATINA SOBRE EL PERFIL PROTEICO DE MONOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Chary Lopez-Pedrer¹, Patricia Ruiz¹, Rosario Carretero¹, Mónica Santos-González², Nuria Barbarroja¹, Eduardo Collantes¹, M^a Angeles Aguirre¹, Francisco Velasco¹, Munther Khamashta³, M^a José Cuadrado³.

¹Unidad de Investigación, Servicio de Reumatología y Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba (España).

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Lupus Research Unit, St. Thomas Hospital, Londres (Reino Unido).

Introducción: El Síndrome Antifosfolípido primario (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por la asociación de trombosis arteriales y/o venosas y/o una historia obstétrica con pérdidas fetales o prematuridad y pre-eclampsia en presencia de anticuerpos antifosfolípido. Estudios recientes, utilizando técnicas proteómica y biología molecular, han permitido evaluar los cambios ocurridos en el perfil proteico de monocitos de pacientes con SAF asociados a los procesos trombóticos característicos de este síndrome. Las proteínas identificadas más significativamente alteradas (Anexina I, Anexina II, Protein Disulfuro Isomerasa, Ubiquitin-Nedd8, Proteínas RhoA y HSP60) se hallaron asociadas a la inducción de un estado procoagulante y a la activación de la respuesta inmune. Las estatinas, potentes inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), poseen efectos beneficiosos sobre numerosas enfermedades cardiovasculares y autoinmunes. Estos efectos son debidos a sus pleiotrópicas funciones sobre la disfunción endotelial, sus propiedades anti-inflamatorias y sus efectos inmunomoduladores. Estudios recientes les han atribuido asimismo un papel antitrombótico no asociado a los cambios operados en el perfil lipídico.

El objetivo del presente estudio es el análisis del efecto del tratamiento in vivo con Fluvastatina sobre el perfil proteico de monocitos de pacientes SAF.

Pacientes y Métodos: Se seleccionaron 10 pacientes con SAF e historia previa de trombosis, a los que se administró una dosis de 20 mg/día de Fluvastatina durante 1 mes. Se extrajeron muestras de sangre periférica de forma previa, al mes y tres meses desde el inicio del tratamiento. Los monocitos sanguíneos se purificaron mediante depleción magnética de células no monocíticas y se procesaron para el estudio de su perfil proteico

mediante técnicas standard de electroforesis bidimensional, tinción con plata compatible con espectrometría de masas e identificación mediante análisis de huella peptídica.

Resultados y Discusión: El tratamiento in vivo con Fluvastatina revirtió los cambios observados en los niveles de expresión de las proteínas anteriormente citadas tras un mes de tratamiento. Dichos niveles sufrieron luego una lenta recuperación, aunque permanecieron significativamente alterados en relación a los niveles basales. La expresión de dichas proteínas se evaluó también mediante técnicas de RT-PCR en tiempo real y western blot. Estos estudios demostraron que las 6 proteínas habían sido correctamente identificadas mediante MALDI/TOF. Dado que la actividad observada de la estatina no podría explicarse por un efecto permanente sobre los monocitos, dada su corta vida media en el torrente sanguíneo (aprox. 2 días), nos planteamos algunas hipótesis alternativas que aún deben ser analizadas: a) Los niveles plasmáticos de mevalonato podrían permanecer elevados, manteniendo así los efectos de la fluvastatina sobre los monocitos sanguíneos. b) Alternativamente, o de forma complementaria, otros niveles de expresión de marcadores solubles de activación monocítica (i.e. el TF soluble, los dímeros D-D o la LDL-oxidada) podrían mantenerse elevados, explicando así el lento retorno a niveles basales en la expresión de las proteínas alteradas.

Conclusiones: En suma, el análisis proteómico ha permitido la demostración in vivo de una regulación de la expresión de proteínas asociadas a procesos trombóticos en monocitos de pacientes SAF en respuesta al tratamiento con estatinas. Estos hallazgos podrían proporcionar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento antitrombótico de los pacientes SAF.

Subvencionado por: JA 0047/2007 y P08-CVI-04234.

ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER DE ESFUERZO COMO FACTOR PREDICTOR DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA

Callejas-Rubio JL, Moreno E*, Martín de la Fuente P*, Ríos-Fernández R, Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N
Unidad de Enfermedades Sistémicas y *S. Cardiología, Hospital San Cecilio Granada.

Introducción: El ecocardiograma de esfuerzo es una prueba no invasiva de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la hipertensión arterial

pulmonar (HAP) asociada a la esclerosis sistémica (ES). No existen estudios de seguimiento en este grupo de pacientes.

Objetivos:

-Valorar los cambios en la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mediante ecocardiograma-Doppler durante el seguimiento clínico de una cohorte de pacientes con ES sin HAP ecocardiográfica conocida.

-Estudiar los parámetros ecocardiográficos, bioquímicos y funcionales respiratorios relacionados con el desarrollo ecocardiográfico de HAP en el seguimiento.

Pacientes y métodos: 38 pacientes con ES sin criterios ecocardiográficos basales de HAP (PSAP < 40mm) con seguimiento ecocardiográfico. En el estudio basal se practicó ecocardiograma-Doppler en reposo y en esfuerzo mediante cicloergómetro supino. Se determinaron niveles de BNP y pruebas funcionales respiratorias con DLCO.

Resultados: la edad media fue de 53,8 años. El tiempo medio entre los 2 estudios ecocardiográficos fue de 20,6 meses (12-35m). En el ecocardiograma basal, la PSAP en reposo fue inferior 40mmHg en todos los casos y la PSAP con esfuerzo fue 45,3mmHg (25-85). En el seguimiento, 8 pacientes presentaron una PSAP >40mmHg; este grupo presentó de forma significativa mayor PSAP de esfuerzo basal (64,5 vs 40,2mmHg; p<0,05), mayor diferencia entre PSAP esfuerzo y reposo (27,6 vs 10,7mmHg; p<0,05), y niveles significativamente mayores de BNP (161,6 vs 55,4 ng/ml; p<0,05) y menores niveles de DLCO (68,2 vs 89,1; p<0,05).

Conclusiones:

-El 22% de los pacientes presentaron elevación de la PSAP >40mm en el ecocardiograma-Doppler de seguimiento

-Este grupo de paciente presentó de forma significativa mayor PSAP con el esfuerzo en el ecocardiograma basal y mayor diferencial entre PSAP con el esfuerzo y reposo. Otros factores conocidos relacionados con el desarrollo de HAP como niveles más bajos de DLCO y más elevados de BNP fueron significativamente mayor en este grupo.

-Una PSAP mayor en el esfuerzo podría ser, por tanto, marcador predictivo del desarrollo de HAP en los pacientes con ES.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN EL ANCIANO

Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Fernández Roldán C, García Morales M, Sánchez Cano D, Ortego Centeno N. Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio Granada.

Objetivos: Describir las características clínicas de las vasculitis asociadas a ANCA en una población mayor de 75 años y comparar aspectos clínicos, respuesta al tratamiento y pronóstico con los de la población más joven.

Pacientes y métodos: incluimos 18 pacientes que cumplían criterios clasificatorios de PAM y Wegener seguidos en nuestra Unidad. Analizamos el intervalo de tiempo entre el primer síntoma atribuible a la enfermedad y el diagnóstico, edad al diagnóstico, escala actividad BIVAS, respuesta al tratamiento y complicaciones graves atribuibles al mismo.

Resultados: en la tabla 1 se recogen las principales características demográficas y clínicas en función de la edad:

| | >75 años | < 75 años |
|--------------------------------|--------------|------------|
| Nº pacientes | 5 | 13 |
| Edad | 75,6 (75-78) | 37(20-63) |
| Vasculitis (%PAM,%GW) | 80:20 | 30:70 |
| Duración antes diagnóstico (m) | 5,6 (1-12) | 3,8 (1-15) |
| Manifestaciones clínicas (%) | | |
| -Sistémicos | 100 | 75 |
| -ORL | 20 | 92 |
| -Pulmón | 80 | 61 |
| -Riñón | 80 | 32,5 |
| BVAS | 15 (12-18) | 11(4-18) |

Respecto al pronóstico de la afectación renal, 3/13 (23%) pacientes de edad <75 años mantuvieron insuficiencia renal uno de ellos en hemodiálisis que se transplantó; en los de edad >75años, 3/5 (60%) presentaron insuficiencia renal crónica. Un paciente <75 años desarrolló una cistitis hemorrágica y uno >75años una neutropenia febril ambos por ciclofosfamida.

Discusión y conclusiones: en los pacientes >75 años existe una predominio de vasculitis tipo PAM, con una duración desde el primer síntoma hasta el diagnóstico mayor que en los pacientes jóvenes, probablemente consecuencia de la sospecha inicial de cuadros neoplásicos por el debut con síntomas generales como fiebre y pérdida de peso. Por otro lado, este retraso probablemente

incida negativamente en el pronóstico de la función renal, siendo significativamente mayor el porcentaje de pacientes que quedan con insuficiencia renal.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y DAÑO ORGÁNICO APLICADOS A PACIENTES CON LES DE PRESENTACIÓN GRAVE. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS

Muñoz Beamud, Francisco; Pérez Muñoz,Begoña; González Nieto, Jose Antonio; Ortiz López,Ester; Martín Suárez, Ignacio.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva .

Objetivos: Evaluar los casos de pacientes diagnosticados de LES en una unidad de enfermedades sistémicas considerados de presentación grave por la afectación de órganos vitales y frecuentes recaídas resistentes a tratamientos de primera línea, estudiando la aplicabilidad de la determinación de la actividad y el grado de disfunción orgánica a fin de establecer consideraciones terapéuticas y pronósticas.

Material y métodos: Se revisaron historias clínicas de pacientes diagnosticados de LES en un período aproximado de 10 años y se detectaron 17 casos clasificados como graves a lo largo de su seguimiento. Para la evaluación del grado de actividad, se analizaron los parámetros recogidos en el índice SLEDAI presentes en cada paciente en el brote de máxima actividad, mientras que para estimar el grado de disfunción orgánica se tomó como referencia el índice SLICC/ACR en el momento actual. Se recogieron diversas variables clínicas y se aplicó una estadística descriptiva simple.

Resultados: De los 17 casos revisados, 15 correspondieron a mujeres y 2 a varones, con una edad media de presentación de 26,4 años (DS 8,3 años), apareciendo un caso diagnosticado a los 53 años. La forma de debut más frecuente fue la combinación de fiebre, artralgias y lesiones cutáneas, siendo reseñable 2 casos de inicio como síndrome nefrótico. La media de ingresos obtenida fue de 2,5 (DS 1,21), más elevada en los pacientes afectos de nefropatía. La puntuación media con el índice SLEDAI fue 14,8 puntos (DS 7,03), siendo clasificada como grave a partir de los 12 puntos. La máxima puntuación correspondió a una gestante que debutó con manifestaciones renales, pulmonares y neurológicas, con 32 puntos. La artritis, la hematuria y proteinuria en el contexto de 12 casos de nefropatía lúpica (7 tipo III, 4 tipo IV y 1 tipo V) y los trastornos

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

hematológicos (trombopenia y leucopenia) fueron las manifestaciones de actividad más repetidas. El valor medio del índice SLICC/ACR fue de 1,8 puntos (D! S 1,44), considerándose como leve. Todos los pacientes realizaban tratamiento con dosis de Prednisona (10-50 mg/día). Hidroxicloroquina (100-200 mg/día) y Metotrexate (7,5-10 mg/sem) se emplearon para el control de manifestaciones cutáneas y articulares. Los episodios de nefritis se controlaron con Ciclofosfamida (dosis de inducción y bolos mensuales de 500 mg) y Micofenolato Mofetilo (1-2 gr/día). Se recurrió a Rituximab (375 mg/m²) en dos casos de trombopenia severa. Los efectos adversos más frecuentes fueron de índole gastrointestinal, resolviéndose con reducción de dosis. La tolerancia general fue buena, con adecuado control clínico y en 34% de casos remisiones clínicas y analíticas prolongadas (>12 meses).

Conclusiones: Bajo nuestra experiencia, el grado de actividad y disfunción orgánica está en relación esencial con nefritis lúpica, artritis, lesiones cutáneas y manifestaciones hematológicas. No obstante, entendemos que el índice SLEDAI infraestima la actividad en relación a la proteinuria al usar un punto de corte elevado (5gr/24 h), y a la anemia al no considerarla parámetro de actividad. En nuestra corta serie además, no existe relación proporcional con el número de ingresos ni con la necesidad de modificaciones terapéuticas. Sería oportuno actualizar el índice SLICC/ACR por cuanto las nuevas terapias limitan la progresión de la enfermedad y evitan la aparición de disfunciones orgánicas graves. Opinamos que deberían revisarse y actualizarse los índices para acercarse a la realidad de los pacientes puesto que no se corresponden con las modificaciones terapéuticas y pronósticas.

UTILIZACIÓN DE INTERNET CON FINES MÉDICOS POR PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES CRÓNICAS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RESIDENTES EN ANDALUCÍA

Norberto Ortego Centeno ⁽¹⁾, José-Luis Callejas Rubio ⁽¹⁾, Ana Celia Barnosi Marín ⁽²⁾, Carmen-Pilar Simeón Aznar ⁽³⁾, Raquel Ríos Fernández ⁽¹⁾, Daniel Sánchez Cano ⁽¹⁾, Beatriz Cervantes Bonet ⁽²⁾, Miguel Ortego Jurado ⁽¹⁾, Vicente Fonollosa Pla ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada ⁽²⁾ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería ⁽³⁾ Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos: Analizar la frecuencia con la que enfermos afectos de enfermedades autoinmunes crónicas, consultan en la red sobre aspectos relacionados con su enfermedad; analizar los factores relacionados y estudiar si el perfil de uso de Internet con fines médicos difiere entre los pacientes residentes en Andalucía y los de otras CCAA.

Métodos: Complimentación de un cuestionario por pacientes atendidos en diferentes unidades de enfermedades autoinmunes y afiliados a distintas asociaciones de enfermos

Resultados: Completaron la encuesta 184 pacientes. El lugar de residencia fue: Andalucía 41,3%, Cataluña 22,3%, Cantabria 13,6% y otras CCAA en 22,3%. El nivel de estudios no difirió entre pacientes de diferentes CCAA; tampoco hubo diferencia en el porcentaje de hogares con Internet (64,5% vs 62,6%) o en el porcentaje de pacientes que lo utilizaban a diario (48,7% vs 51,4%). No hubo diferencias en la utilización de Internet (61,8% vs 66%). Los pacientes residentes en Andalucía estaban afiliados a una asociación de enfermos con menos frecuencia (16,0% vs 56,1%; p=0,000); estuvieron satisfechos con la información recibida por parte de sus médicos con más frecuencia (81,1 vs 65,4; p=0,02); entraron con menos frecuencia en la página web de alguna asociación de enfermos (12,2% vs 34,6%; p=0,007); conocían alguna página web de especial interés con menos frecuencia (18,4% vs 46,2%; p=0,000); consideraron la información encontrada de menor interés (mucho, bastante y poco: 5% vs 20% ; 30% vs 42% y 15% vs 12%, respectivamente; p=0,009); compartieron la información encontrada con su médico con menos frecuencia (10,3% vs 40,5%; p=0,000); creyeron que el correo electrónico podría ser un buen método de comunicación con su médico con más frecuencia (78,8% vs 60,9%; p=0,018); y desearon que se les facilitara páginas web de interés también con más frecuencia (89,4% vs 72,7%; p=0,008). De un modo global los factores relacionados con el hecho de buscar información en Internet fueron: un nivel de estudios más elevado, una menor edad, el utilizar habitualmente Internet y el no estar satisfecho con la información recibida por parte de su médico.

Conclusiones: Casi dos de cada tres de nuestros pacientes consultan en Internet sobre su enfermedad antes de acudir a nuestra consulta. Lo hacen sobre todo los más jóvenes, los que tienen mayor nivel de estudios, los más familiarizados con la utilización de Internet y están menos satisfechos con la información recibida por parte de sus mé-

dicos. Como quiera que la mayoría de pacientes desean conocer páginas web de interés, las asociaciones científicas deberían implicarse en la tarea de crearlas.

PATOLOGÍA PLACENTARIA EN GESTACIONES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

José Luis Callejas Rubio (*), Raquel Ríos Fernández (*), Daniel Sánchez Cano (*), Norberto Ortego Centeno (*), Ana M. Fernández Alonso (**), Amelia Vizcaíno Martínez (**), Milagros Cruz Martínez (**).

(*) Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (**) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Objetivos: Descripción de la patología placentaria observada en gestaciones de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

Material y métodos: Revisión de historias clínicas de las mujeres con enfermedades autoinmunes sistémicas atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro Hospital en los últimos años.

Resultados: Se encontraron 5 casos de patología placentaria de un total de 51 pacientes: 27 lupus, 23 síndrome antifosfolípido (SAF) y 2 casos de vasculitis.

Caso 1: Gestante G3A2 con SAF primario. La gestación cursa con placenta previa y doppler con signos de redistribución, por lo que se decide cesárea en SG:32 con RN de 1800gr y Apgar 5/7, con buena evolución perinatal. La placenta presentaba morfología anómala (vasos entre las membranas), extrayendo al feto entre esos vasos, e infartos placentarios.

Caso 2: Gestante G1 con vasculitis livedoide y con ACA positivos en alguna ocasión. La gestación cursa con amenaza de aborto por hematoma retroplacentario. Posteriormente con metrorragia desde SG: 26 no encontrando hallazgos ecográficos placentarios anómalos. Tras persistir metrorragia leve y esporádica, en SG: 38 se decide inducción médica con prostaglandinas vaginales, parto eutócico de una niña de 3840 gr y Apgar 9/10.

Caso 3: 2º embarazo de la gestante del caso 2. Cursa de nuevo con amenaza de aborto con metrorragia, hematoma entre amnios y corion y hematoma retrocorial. En II-III presenta metrorragia con placenta previa no oclusiva hasta SG 25, posteriormente persiste metrorragia pero la placenta ecográficamente no es previa, aunque sí de inserción baja. Varios episodios de vasculitis durante el embarazo, por lo que en SG 37 se decide in-

ducción médica del parto con prostaglandinas vaginales que termina espontáneamente con RN nacida de 3300 g y Apgar 9/10.

Caso 4: Gestante G3A2 con Lupus cutáneo-articular y trombocitopenia. Presenta en SG:28 un cuadro de hipertensión grave y CIR con doppler con signos de redistribución y ausencia de diástole en la arteria umbilical que evoluciona a un flujo diastólico invertido, realizándose cesárea. RN de 611gr Apgar 6/7. Placenta con zonas de desprendimiento. RN buena evolución perinatal.

Caso 5: Gestante G2A1 con vasculitis livedoide y polineuropatía mixta axonal y desmielinizante. El embarazo cursa con amenaza de aborto y posteriormente con placenta de inserción baja. Parto de inicio inducido con prostaglandinas intravaginales en SG 38 por oligoamnios y terminación espontánea naciendo un niño de 3100 g y Apgar 9-10.

Conclusiones: Las mujeres con patología autoinmune sistémica pueden presentar un mayor riesgo fetal derivado de las posibles complicaciones placentarias que pueden aparecer en estas enfermedades (infartos, zonas de desprendimiento o placentación anómala); sin embargo, con un adecuado y metódico control clínico se puede actuar resolviendo las complicaciones que puedan surgir.

EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO Y RESULTADOS MATERNO Y NEONATALES EN GESTACIONE DE MUJERES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

José Luis Callejas Rubio(*), Raquel Ríos Fernández (*), Daniel Sánchez Cano (*), Norberto Ortego Centeno (*), Ana M. Fernández Alonso(**), Amelia Vizcaíno Martínez(**), Milagros Cruz Martínez(**).

(*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (**Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Objetivos: Descripción de los resultados del embarazo en mujeres gestantes con síndrome antifosfolípido (SAF).

Material y métodos: Estudio descriptivo de 20 mujeres con SAF (22 embarazos) controladas en nuestro Hospital.

Se calcula la media, desviación típica, moda y rango de diferentes variables cuantitativas. Las frecuencias obtenidas para cada variable cualitativas se expresan en porcentajes.

Resultados: Las gestantes presentaban una edad media de 30,82 ± 4,4 años, con un amplio rango 21-39.

Antecedentes: 17 mujeres tenían abortos de repetición, 5 mujeres eventos tromboembólicos (un caso de ACVA, un caso de trombosis de la art. central de la retina, dos casos de trombosis en MMII y uno en MMII y MMSS), 1 mujer con lupus y 4 presentaban mutación del gen de MTHFR.

Resultados del embarazo:

-4 abortos: 3 del primer trimestre, todos los casos se trataban de mujeres con abortos de repetición (antecedentes de 3, 3 y 5 abortos previos) y un caso de aborto tardío en SG 18 por oligoamnios severo y CIR precoz con estudio cromosómico normal.

-No hubo complicaciones maternas durante el embarazo.

-Con respecto al momento de terminación de la gestación, sólo una embarazada tuvo un parto pretérmino (rango de SG del parto: 32-40).

-Todos los estudios de doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media del III trimestre oscilaron siempre dentro de los rangos de la normalidad para la edad gestacional.

-El inicio del parto fue espontáneo en 4 casos (22,5%), precisando inducción médica (prostaglandinas y/u oxitocina) en 11 gestaciones (61,1%) y se decidió cesárea electiva en 3 casos por estenosis pélvica (16,7%).

-La terminación del parto fue vaginal en el 72,2% de los casos. Los motivos de cesárea urgente intraparto fueron por fracaso de inducción.

-No hubo ningún desprendimiento prematuro de placenta, pero sí hubo un caso de placentación anómala y placenta previa.

-Los recién nacidos tuvieron un peso medio 3073g. Ningún caso de crecimiento intraútero retardado (CIR).

-Los recién nacidos recibieron un excelente test de Apgar al minuto y a los 5 minutos (moda: 9 y 10). No hubo ninguna muerte perinatal.

-El tratamiento utilizado es individualizado según características de cada gestante, variando desde no tomar nada (1 caso) a la administración de AAS y/o heparina de bajo peso molecular.

Conclusiones: Con un adecuado control multidisciplinario las gestantes con SAF pueden conseguir unos buenos resultados maternos y perinatales.

INFECCION DISEMINADA POR DIPODASCUS CAPITATUS EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

Castillo Paredes, Margarita; Villa López, Isabel; Doblas Claros, Alejandro; Herrera Carranza, Manuel. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Objetivo del estudio: El aumento significativo de las infecciones fúngicas sistémicas oportunistas es debido fundamentalmente al incremento de pacientes inmunodeprimidos. La mortalidad de estas infecciones es muy alta, lo que debido a los costes de hospitalización que este tipo de infecciones genera, le convierten en una entidad de gran trascendencia en nuestra práctica hospitalaria.

Dipodascus capitatus es un hongo levaduriforme que puede ser recuperado del suelo y forma parte de la flora saprófita de la piel y de los tractos respiratorios y digestivos del hombre. Causa mas frecuentemente infecciones cutáneas y superficiales, como la onicomiosis, aunque están descritos, en contados casos, infecciones generalizadas en paciente con inmunodeficiencias graves.

Material y métodos: Mujer de 29 años con antecedentes de LES de larga evolución con manifestaciones cutáneas de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo Psoriasisiforme y con afectación multiorgánica de años de evolución en tratamiento inmunosupresor con Azatriopina y Metotrexate.

Presenta cuadro de varios días de evolución de vómitos, diarrea, fiebre y aparición de lesiones vesículo-costrosas en hombro, emitorax izquierdo y región submamaria izquierda. En hemograma de ingreso destaca neutropenia con serie roja y plaquetaria normales. Se inicia tratamiento antibiótico empírico con Vancomicina y Tazocel añadiéndose Factor Estimulante de Colonias y Aciclovir ante la sospecha de Herpes Zoster. Tras 72 horas, y con hemocultivos y cultivo de lesiones cutáneas negativos, la paciente evoluciona favorablemente, pero aparece pancitopenia, que se atribuye a tratamiento inmunodepresor. Al cabo de una semana comienza con dolor orofaríngeo, se detecta esofagitis infecciosa de probable origen viral, probablemente por CMV, iniciándose tratamiento con Foscarnet.

Tras 30 días de ingreso comienza de nuevo con fiebre elevada, hipotensión, taquicardia y oligoanuria, a pesar de fluidoterapia, aminas y antibioterapia de amplio espectro, por lo que se decide ingreso en UCI. En los días siguientes continua con deterioro hemodinámico progresivo, aplasia medular, deterioro de la función renal y compromiso respiratorio precisando de IOT y ventilación mecánica. En uno de los hemocultivos se aísla *Klebsiella Pneumoniae*, añadiéndose de nuevo Tazocel. Aun así persiste el deterioro hemodinámico y aparece mucositis importante con lesiones necróticas hemorrágicas en mucosa bucal y orofaríngea, ante la sospecha de infección fúngica se añade Anfotericina B. Varios días después se detecta crecimiento de levaduras, concretamente *Dipodascus Capitatus*, en hemocultivo. La paciente fallece unas horas mas tarde.

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

Resultados y conclusiones: Queremos recordar con este caso la importancia de los cultivos de vigilancia y seguimiento para la búsqueda de hongos en los enfermos neutropénicos, ya que habitualmente predicen el desarrollo de infección diseminada grave. Reseñar además el papel importante que juega en las enfermedades sistémicas la inmunosupresión, ya que tratamiento antifúngico no es efectivo si no se revierte este estado

RESULTADO DE UN PROGRAMA INTENSIVO DE REHABILITACIÓN EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS

Savoldelli R, Rodríguez-Vera, J, Sizenando M, Souto C, Polak I, Jaroszewicz B, Teodoro J, Bohorquez R, Muñoz R, Capins R, van der Meide L.
Centro de Medicina de Rehabilitación del Sur (CMRSul).

Objetivos: Determinar la utilidad de un programa intensivo de rehabilitación llevado a cabo por un equipo en un paciente con Dermatomiositis.

Material y Método: Un paciente de 49 años diagnosticado de Dermatomiositis de inicio en la edad adulta fue ingresado en el CMRSul por pérdida de fuerza muscular con dificultad para la marcha y actividades cotidianas y disfagia. Durante las 10 semanas del ingreso fue sometido a un programa intensivo de rehabilitación consistente en 8 horas diarias de terapia 6 días por semana asistido por un equipo interdisciplinario compuesto por Especialista en Rehabilitación y Medicina Interna y Fisioterapeutas, Terapeutas ocupacionales, Logopedas, Psicólogos, Nutricionista, Enfermería y Enfermería de Rehabilitación. Fue realizada una medida de la capacidad funcional del paciente utilizando el Functional Independence Measure y Functional Assessment measure al ingreso y al alta.

Resultados: El paciente tuvo una ganancia objetiva de fuerza muscular (store total: 54 al ingreso y 86 al alta), equilibrio, amplitudes de movimiento, le resultó posible volver a realizar marcha, y fueron conseguidas deglutición funcional para todas las consistencias y ganancia funcional medida por la escala FIM/FAM en los autocuidados (de 20 para 43), locomoción (de 9 a 18) y movilidad (de 8 para 24).

Conclusión: El tratamiento intensivo de Rehabilitación por un equipo interdisciplinario proporcionó una mejora objetiva de la situación funcional de un paciente con una Dermatomiositis. Los pacientes con otras conectivopatías y disminución de su capacidad funcional se podrán beneficiar de nuestro programa intensivo de Rehabilitación.

HIPERTENSION Y PROTEINURIA EN GESTANTE LUPICA

Grana Costa, Mariela ¹; Maíz Jiménez, María ¹; Perez Nadal, Francisco ²; Rodríguez Mesa, José ³; Barón Ramos, Miguel Angel ¹; Camps García, María Teresa ⁴; Ruiz Cantero, Alberto ¹.

¹ UGC Medicina Interna. Hospital de la Serranía. Ronda .Málaga. ² Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de la Serranía. Ronda .Málaga. ³ Servicio de Radiodiagnóstico. HR Carlos Haya. Málaga. ⁴ Servicio de Medicina Interna. HR Carlos Haya. Málaga.

Introducción: El desarrollo de hipertensión y proteinuria en el tercer trimestre de embarazo de una paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) obliga a un diagnóstico diferencial entre nefritis lúpica y preclampsia. Describimos un caso de una paciente que presentó una causa poco habitual de esta clínica.

Caso Clínico: Paciente de 35 años gestante gemelar en el 3º trimestre con antecedentes de: LES de 6 años de evolución con afectación previa hematológica (PTI), poliartritis, eritema malar y miocarditis subclínica, inactiva al inicio de la gestación, con 15 mg de prednisona al día. Presenta en la semana 23: proteinuria leve, hematuria ocasional 11-20 hties/cpo, astenia y artromialgias. En la semana 30 desarrolla edemas progresivos, TA 140/90, Proteinuria 1.5 gr/24 hs, sedimento anodino, Creatinina 0.80 mg/dl, ácido úrico 7.06 mg/dl, Albúmina 1.77mg/dl, Anemia, linfopenia e hipocomplementemia habituales, AntiDNA 1/640, antiRo + ACAs negativos. En la valoración obstétrica existe oligoamnios progresivo y aumento de resistencia arterial umbilical. Con diagnóstico de Preclampsia se realiza cesárea con nacimiento de 2 niñas sanas de bajo peso. La evolución post parto es tórpida empeorando la hipertensión y desarrollando insuficiencia cardíaca. En Ecogra! fía y TAC abdominal se informa: imagen de aneurisma intrarrenal derecho de 26 mm. Tras el puerperio mantiene hipertensión diastólica, edemas en miembros inferiores, taquicardia y proteinuria importante tratada con Atenolol, Doxazocina, Amlodipino, Losartán y furosemdia a dosis altas. Se replantea la posibilidad de HTA renovascular. Se repite Ecodoppler renal que describe hiperflujo arterial y venoso en riñón derecho e imagen redondeada con flujo turbulento compatible con fístula arteriovenosa. Se realiza Arteriografía con cierre de fístula tras manipulación y reapertura a las 24 horas. Pendiente de embolización ingresa por dolor en fosa ilíaca derecha objetivándose en AngioTAC y ecodoppler renal trombosis de la fístula. Tras este cierre descienden progresivamente la tensión arterial y la proteinuria siendo posible retirar la medicación antihipertensiva.

Discusión : La fístula arteriovenosa renal es una

anomalía vascular descrita tras biopsia renal o traumatismos pero su presencia de forma idiopática y su papel como causa de hipertensión y de un cuadro compatible con preclampsia es anecdótica (menos de 15 y 4 casos respectivamente). No existen referencias de esta patología en pacientes con LES. La exclusividad del caso sirve para insistir en la necesidad de tener en cuenta todas las alternativas posibles ante signos y síntomas persistentes en pacientes con patología autoinmune.

NIVELES DE VITAMINA D Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Rios Fernández R, López-Robles C, Moreno Escobar E*, Callejas Rubio JL, Martín de la Fuente P*, Sánchez-Cano D, De la Higuera Torres-Puchol J, Ortego-Centeno N.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, *Cardiología. Hospital San Cecilio. Granada.

Introducción: La arteriosclerosis acelerada es un problema emergentes en los pacientes con LES que, por otra parte, son también proclives a tener una mayor prevalencia de hipovitaminosis D. Esta última favorecida por la protección solar, la utilización de algunos fármacos, o la afectación renal, entre otros. La vitamina D es fundamental para la mineralización ósea, pero también ejerce efectos beneficiosos sobre la coagulación, el perfil lipídico o la regeneración endotelial. Nuestra hipótesis fue que el déficit de Vitamina D pudiera favorecer también el desarrollo de arteriosclerosis subclínica.

Objetivos: Valorar la relación entre los niveles de vitamina D y la afectación cardiovascular subclínica en pacientes con LES.

Material y métodos: Estudio piloto transversal en un grupo de pacientes con LES atendidos de forma consecutiva en nuestra Unidad. Los niveles de 25 VitD se determinaron mediante un kit comercial y la afectación cardiovascular se valoró mediante la realización del índice tobillo-brazo (ITB), eco-doppler carotídeo y estudio de vasoreactividad braquial. Análisis estadístico mediante estudio de correlación y comparación de medias con el paquete SPSS 15.0 para Windows.

Resultados: Se estudiaron un total de treinta y dos pacientes (27 mujeres; 84.38%) con una mediana de edad de 48,50 años (37.75-59.75) cuyos datos clínico-demográficos se adjuntarán en la oportuna tabla. La media de vitamina D era de

28.84+16.5. Las concentraciones de vitamina D se correlacionaron significativamente con el ITB ($r=-0.450$; $p<0,031$), y de forma inversa con el espesor íntima-media ($r: -0.399$; $p<0.035$). No se halló correlación con el diámetro ni la velocidad de flujo braquial, ni basal ni tras la administración de nitroglicerina.

Sólo 6 pacientes tenían placas carotídeas. Se compararon los niveles de vitamina D de los pacientes sin placas (30.41+18.87) con los pacientes con placas (26.75+8.58), no siendo significativo.

Discusión: La arteriosclerosis acelerada es uno de los principales problemas actuales en los pacientes con LES. Sus causas exactas son desconocidas y se sabe que van más allá de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. La insuficiencia de Vitamina D es otro problema cada vez mejor conocido que se ha relacionado no solo con una menor masa ósea, sino también con síntomas inespecíficos y prevalentes como mialgias o cansancio y, recientemente, con mayor mortalidad por problemas cardiovasculares, en la población general. Este estudio piloto demuestra una asociación negativa entre los menores niveles de Vitamina D y la presencia de arteriosclerosis subclínica lo que sugiere un posible factor patogénico.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que la vitamina D pudiera ejercer un factor protector a nivel endotelial, impidiendo el desarrollo de arteriosclerosis en pacientes con LES.

Son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y de carácter prospectivo a fin de confirmar este hecho

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN, COMO USO COMPASIVO, EN DIFERENTES ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y/O INFLAMATORIAS

Raquel Ríos Fernández, José-Luis Callejas Rubio, Concepción Fernández Roldán, Daniel Sánchez-Cano, Norberto Ortego Centeno.

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

Introducción: Los agentes biológicos están siendo utilizados, cada vez con más frecuencia, en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. En muchos casos como agentes de uso compasivo, al no figurar esa indicación en ficha técnica. Este uso compasivo se centra en pacientes que no responden o presentan intolerancia a otros tratamientos de primera elección, o en situaciones críticas y amenazantes para su vida.

Al no fundamentarse en ensayos clínicos aleatorizados, con un amplio número de pacientes, las preguntas sobre cuando y como usar estos fármacos son muchas.

Nuestro objetivo fue analizar la efectividad del tratamiento anti-TNF, fuera de indicación, en nuestra práctica clínica.

Material y métodos: Estudio descriptivo de los pacientes tratados con anti-TNF en nuestra consulta. Para ello se revisaron retrospectivamente todas las historias de los pacientes tratados con estos agentes en los últimos cuatro años. Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, diagnóstico, tipo de anti TNF, tiempo de tratamiento, tratamientos concomitantes y respuesta.

Definimos "respuesta completa" como la desaparición de los síntomas que motivaron el uso del tratamiento, desde el punto de vista del médico que lo indicó, y "respuesta parcial" cuando la mejoría fue clínicamente significativa, aunque incompleta.

Resultados: Cuarenta y siete pacientes fueron tratados en nuestra consulta con anti-TNF por uso compasivo. Treinta y seis mujeres. La media de edad fue de 48.8+13.25. Cuarenta pacientes recibieron adalimumab, 6 infliximab y 9 etanercept. La media de tiempo que estuvieron con el tratamiento fue de 12.78+16.1 meses. Las características de los pacientes se presentarán en una tabla. Seis pacientes tenían uveítis, 11 Behçet, 5 artropatía psoriásica, 2 vasculitis nodulillar, 2 vasculitis leucocitoclástica (uno de ellos además con un pioderma gangrenoso), 1 paniculitis crónica, 3 eritemas nudosos crónicos, 1 Rupus, 2 sarcoidosis, 1 síndrome de solapamiento (ES+S Sjögren+CBP), 1 estomatitis aftosa, 1 Cogan, 4 S. Sjögren, 1 Voght Kogoyani Harada (VKH), 1 hidrosadenitis con amiloidosis renal, 1 artritis reactiva, 1 EMTc, 1 LES y 1 SHAPO. Veinte pacientes lo tomaron concomitantemente con esteroides, 6 con hidroxicloroquina, y 19 con inmunosupresores. En dos pacientes se suspendió el tratamiento por angioedema, en otro por aparición de un linfoma y en otro por ser sometido a un proceso quirúrgico. La respuesta fue completa en 37 casos. Tres pacientes tuvieron una respuesta parcial y 10 pacientes no respondieron. En el seguimiento de los 35 pacientes con respuesta completa, siete tuvieron algún brote de la enfermedad, mientras seguían con el tratamiento, que se controló, en general, con incremento de la dosis de corticoides.

Discusión: A pesar de tratarse de una serie pequeña, con enfermedades muy variadas, es de destacar los buenos resultados obtenidos, sobre todo en los pacientes con diferentes formas de uveítis y en aquellos con Enfermedad de Behçet. Las tres

pacientes con eritema nudoso crónico mostraron una buena respuesta inicial, si bien en una de ellos se perdió con posterioridad. Fue también notable la respuesta obtenida en los casos de sarcoidosis, VKH, SAPHO, estomatitis aftosa crónica, hidrosadenitis supurativa con amiloidosis renal y en la afectación articular asociada a diferentes conectivopatías. La tolerancia fue buena, con pocos efectos indeseables en general. Nuestros resultados ponen de manifiesto que los fármacos anti-TNF, utilizados de forma juiciosa, pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes/inflamatorias.

ENCEFALOMIELITIS LÚPICA A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Morales Gómez, G. García García, L. Morillo Blanco, A. Pijiero Amador, D. Magro Ledesma, JD Arrebola García. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina (Badajoz).

Objetivo: Contribuir al conocimiento del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neurológicas del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con la aportación de un nuevo caso.

Material y métodos: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Mujer de 30 años diagnosticada hace 6 años de LES con nefropatía lúpica grado IV en tratamiento con esteroides e hidroxicloroquina. Acude a urgencias por cuadro febril de 3 días de evolución con síndrome miccional y retención urinaria que precisa sondaje uretral. Tras el ingreso presenta cefalea, diplopia y debilidad en miembros inferiores. En la exploración física destacaba la existencia de rigidez de nuca, parálisis del VI par bilateral, ptosis palpebral izquierda e hiporreflexia en miembros inferiores, sin alteraciones de la sensibilidad. Análítica general: anemia de trastornos crónicos, elevación de reactantes de fase aguda, función renal normal y C4 bajo. Inmunología: ANA, anti-DNA, anti-ribosomal, ANCA (patrón c-ANCA) positivos y Anticardiolipinas negativos. Microbiología: Serología, hemocultivos y urocultivo negativos. Punción lumbar: líquido claro con 5 leucocitos, glucosa 28 mg/dl, proteínas 90 mg/dl, ADA 17.4, tinción de gram, tinta china y cultivo negativo. Resonancia magnética cerebral y columna cervical: múltiples lesiones hiperintensas a nivel de mesencéfalo, protuberancia, bulbo, médula cervical y dorsal que son compatibles con encefalitis y desmielinización autoinmune secundaria a vasculitis lúpica y mielitis transversa. Electroneurograma: signos compatibles con polineuropatía des-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

mielinizante de predominio motor y proximal. La enferma fue tratada con bolos de Metilprednisolona e Inmunoglobulinas IV, continuando después con Prednisona oral y Micofenolato, con desaparición de la fiebre y resolución de la clínica neurológica que presentaba al ingreso. Durante el primer mes recibió tratamiento con tuberculostáticos, que se suspendieron tras recibir el cultivo de Lowenstein negativo del LCR.

Conclusión: La encefalomielitis lúpica es un cuadro poco frecuente que obliga a descartar otros procesos, en especial las infecciones. Se requiere para su control tratamiento inmunosupresor agresivo e inmediato para evitar las secuelas neurológicas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Morales Gómez, L. Morillo Blanco, G. García García, G. Guerrero Barrero, D. Magro Ledesma, JD Arrebola García.

S. Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina (Badajoz)

Objetivo: A propósito de un caso de lupus eritematoso sistémico (LES), revisamos las peculiaridades de la clínica, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Material y métodos: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Mujer de 43 años sin antecedentes personales de interés, que presenta desde hace 3 meses, astenia, pérdida de peso, lesiones cutáneas a nivel supraciliar, auricular y aftas bucales. Acude a urgencias por fiebre de 24 horas de evolución ingresando para estudio. En la exploración física, la paciente se encontraba algo bradipsíquica y bradicinética; llamaba la atención la existencia de lesiones eritematosas en región malar superior y alas nasales; en la auscultación cardíaca un soplo sistólico en borde esternal izquierdo e hipofonesis basal derecha en la auscultación pulmonar; en miembros inferiores edemas con fóvea hasta raíz del miembro. Análítica general: pancitopenia, Coombs directo positivo, hipertransaminasemia, elevación de reactantes de fase aguda, insuficiencia renal, proteinuria de rango nefrótico y descenso de C4. Inmunología: Anticuerpos Antinucleares y Anti-DNA positivos a títulos altos con Anti-ENA, ANCA, Anticardiolipina y Anticoagulante lúpico negativos. Cultivos de sangre, orina y serologías negativas. Con el diagnóstico de LES se administran pulsos de Metilprednisolona. La paciente sufre deterioro neurológico, con un síndrome confusional y alucinaciones visuales, se le realiza TAC de cráneo y una punción lumbar, ambos normales, y un EEG, que registra varias crisis durante su realización, concluyendo que

se trata de un status epiléptico. En este momento la paciente presenta un cuadro de hipotensión, taquicardia, taquipnea e hipoxemia realizándose TAC de tórax que muestra infiltrados alveolares bilaterales y derrame pleural bilateral. Ingresa en UCI requiriendo ventilación mecánica, tratamiento antibiótico e infusión de drogas vasoactivas. La evolución posterior fue favorable, siendo dada de alta con esteroides orales, añadiéndose posteriormente Micofenolato e Hidroxicloroquina. Tras el alta se realizó biopsia renal que mostraba una nefritis lúpica grado III.

Conclusión: Nuestra paciente reunía criterios suficientes para ser diagnosticada de LES con un debut muy grave, con afectación multiorgánica (hepática, renal, cutánea, hematológica y neurológica) lo que obliga a tratamiento inmunosupresor inmediato y plantea un reto diagnóstico para excluir otras enfermedades sobre todo infecciosas.

EL POLIMORFISMO DEL GEN STAT4 NO ESTÁ ASOCIADO CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Palomino Morales R¹, Vazquez-Rodríguez T², Morado IC³, Castañeda S⁴, Ortego-Centeno N⁵, Ríos Fernández R⁵, Miranda-Fillooy JA², Lamas JR³, Martín J¹ & Gonzalez-Gay M².

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, España. ² División de reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España. ³ Servicio de reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ⁴ Departamento de reumatología, Hospital de la Princesa, Universidad Autónoma, Madrid, España. ⁵ Servicio de medicina interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España.

Objetivos: Investigar las posibles implicaciones del polimorfismo rs7574865 del gen STAT4 en la predisposición a arteritis de células gigantes (GCA).

Material y métodos: Este estudio incluyó 212 pacientes de GCA con biopsia probada y 371 controles, existiendo concordancia de edad, sexo y etnia de procedencia entre ambos grupos. El DNA de pacientes y controles se extrajo de sangre periférica. El genotipado de las muestras para el polimorfismo en estudio se llevo a cabo mediante ensayos de discriminación alélica con sondas Taqman utilizando el sistema ABI PRISM 7900 Sequence Detection y el software SDS 2.3.

Resultados: No se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas entre pacientes de GCA y controles. Con respecto a las

frecuencias genotípicas, encontramos un incremento en las frecuencias del géotipo T/T en pacientes de GCA (6, 0%) respecto a los controles (3,9%), no obstante estas diferencias no fueron significativas (OD = 1,57; 95% de intervalo de confianza: 0,72-3,41). Además, no encontramos diferencias significativas en la distribución alélica y genotípica en pacientes con respecto a las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad, como polimialgia reumática, manifestaciones isquémicas severas o complicaciones visuales por isquemia.

Conclusión: Nuestros resultados indican que el polimorfismo rs7574865 del gen STAT4, no está asociado en la susceptibilidad a sufrir GCA, ni con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE IL2 Y LAS CADENAS _Y_ DE SU RECEPTOR EN CUATRO ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Martín, Ezequiel¹; Orozco, Gisela¹; Ortego-Centeno, Norberto²; Callejas, Jose L.²; de Ramón, Enrique³; Camps, Mayte⁴; García-Portales, Rosa⁴; Sabio, Mario⁵; Jimenez-Alonso, Juan⁵; Sánchez-Roman, Julio⁶; García-Hernandez, Francisco J.⁶; Simeón, Carmen P.⁷; Fonollosa, Vincent⁷; Balsa, Alejandro⁸; Pascual-Salcedo, Dora⁸; Fernandez, Benjamín⁹; García, Antonio⁵; Gonzalez-Gay, Miguel A.¹⁰; Martín, Javier¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra; ² Hospital Clínico San Cecilio, Granada; ³ Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁴ Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; ⁵ Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ⁶ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷ Hospital Valle de Hebrón, Barcelona; ⁸ Hospital La Paz, Madrid; ⁹ Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ¹⁰ Hospital Xeral-Calde, Lugo.

Introducción: La interleukina 2 (IL-2) y su complejo receptor juegan un importante papel en la activación y la homeostasis de las células T reguladoras (Tregs), y por lo tanto los polimorfismos que afecten a estos genes podrían influir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (AIDs). El objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias significativas entre pacientes de 4 enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y espondilitis anquilosante) e individuos sanos control en polimorfismos localizados en la región de IL2/IL21, IL2RA e IL2RB, los cuales se han visto asociados a enfermedades autoinmunes en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) previos.

Material y métodos: los SNPs rs6822844, rs2104286 y rs743777 (en los genes IL2/IL21,

IL2RA e IL2RB respectivamente) fueron genotipados en cohortes de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y espondilitis anquilosante y controles sanos españolas.

Resultados: encontramos que el SNP rs2104286 en el gen IL2RA estaba asociado con Esclerosis sistémica ($P=0.0007$), Lupus eritematoso sistémico ($P=0.02$) y espondilitis anquilosante ($P=0.02$), pero no con artritis reumatoide. Encontramos que los SNPs rs6822844 (región de IL2/IL21) y rs743777 (IL2RB) no estaban asociados con ninguna de las AIDs estudiadas en nuestras cohortes.

Conclusiones: en el presente estudio corroboramos el SNP rs2104286 en el gen IL2RA como un importante marcador general de autoinmunidad.

REMISIÓN DE ENFERMEDADES FIBROSANTES TRAS TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

Autores: Sánchez-García ME, Blanco-Molina A, González Padilla M, Ogea García JL, Domínguez-Fernández I, Martín Martos F.

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.

Hospital Universitario Reina Sofía

Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004. Córdoba.

Objetivos: Las enfermedades fibrosantes se caracterizan por una inflamación crónica de diferentes estructuras anatómicas, que ocasionan síntomas al envolver y atrapar a los órganos adyacentes. Son patologías poco prevalentes y con manifestaciones clínicas muy variadas, por lo que su diagnóstico, en la mayoría de los casos, es difícil, no existiendo tratamiento estandarizado. Nuestro objetivo es analizar el uso de bolos de metilprednisolona en cinco casos de enfermedad fibrosante con distinta localización.

Material y métodos: Se estudiaron cinco pacientes, tres de los cuales padecían una fibrosis retroperitoneal (dos casos de carácter idiopático y uno secundario a Pergolide), uno una periaortitis y otro una paquimeningitis hipertrófica (PMH) asociada a una tiroiditis de Hashimoto, desde 1998 al 2008. Todos ellos fueron tratados con 3 bolos de metilprednisolona de 1 gramo diario durante tres días consecutivos, continuando con corticoides orales a las dosis habituales (1 mg/Kg de peso/día) con descenso progresivo de la misma hasta conseguir una dosis de mantenimiento equivalente a <5 mg diarios de prednisona, excepto en el caso secundario al tratamiento con pergolide, que tan sólo recibió los bolos sin corticoterapia oral posterior.

Resultados: En todos los enfermos se observó una remisión clínica, normalización de los parámetros inflamatorios y mejoría radiológica, con desaparición completa de las lesiones en tres de los casos. Actualmente, todos ellos permanecen asintomáticos con dosis bajas de esteroides o sin tratamiento. Ningún paciente ha presentado clínica de recidiva de la enfermedad.

Conclusiones: Nuestra experiencia muestra que la administración de corticoides intravenosos a altas dosis seguida de tratamiento oral es una buena alternativa terapéutica para conseguir la remisión de las enfermedades fibrosantes, pudiéndose incluso plantear la suspensión de la corticoterapia a largo plazo en casos de remisión completa.

CRIBADO DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA

Domínguez-Fernández I, Sánchez-García ME, Blanco-Molina A, González Padilla M, Alcalá Díaz JF, Fernández de la Puebla RA.

Unidad Clínica de Medicina Interna.

Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Objetivo del estudio: La tiroiditis linfocitaria o de Hashimoto es una alteración de etiología autoinmune que se asocia con múltiples manifestaciones cutáneas, entre las cuales se encuentra la alopecia areata (AA). Este proceso es una enfermedad caracterizada por una pérdida de pelo de tipo no cicatricial tanto en el cuero cabelludo como en el resto de la piel, con distintas variedades de presentación clínica: pérdida de pelo en placas parcheadas, pérdida completa del pelo del cuero cabelludo (alopecia totalis) o del vello de toda la superficie corporal (alopecia universalis). Presentamos aquí dos casos de pacientes con tiroiditis linfocitaria y alopecia areata en dos de sus variedades clínicas, con el fin de sugerir la necesidad de realizar un screening de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con alopecia areata.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de dos pacientes en seguimiento en la consulta de Medicina Interna del Hospital Reina Sofía de Córdoba entre los años 2007 y 2008, los cuales habían sido diagnosticados de alopecia areata mediante biopsia cutánea en el Servicio de Dermatología de nuestro hospital y a los que se realizaron pruebas de cribado de patología tiroidea.

Resultados: Los casos analizados fueron los de un varón de 30 años con alopecia areata en placas y una mujer de 29 años con alopecia universalis,

ambas de reciente aparición, y que estaban siendo valoradas en el Servicio de Dermatología del citado centro. Ambos fueron remitidos a nuestra consulta para estudio, realizándose determinación de TSH y T_4 libre, así como de anticuerpos anti-TPO y anti-TG. En los dos casos se detectó la presencia de hipotiroidismo clínico y positividad de dichos autoanticuerpos en título alto, llegándose al diagnóstico de tiroiditis linfocitaria.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere la necesidad de realizar determinaciones de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos como método de cribado de enfermedad tiroidea autoinmune a todo paciente con alopecia areata en cualquiera de sus formas clínicas.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO PRIMARIO (SAFP)

Ayala Gutiérrez, M^aMar; Chaves Peláez, Marina; Gallardo Jiménez, Patricia; García Fernández, César; Buonaiuto, Verónica; Narankiewicz, Daek; Camps García, M^aTeresa; de Ramón Garrido, Enrique.

Hospital Carlos Haya.

Objetivos: Describir las manifestaciones neurológicas (MN) del SAFP, así como su relación con las características sociodemográficas y las manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes.

Material y métodos: Serie de casos de pacientes diagnosticados de SAFP (criterios revisados de Sydney de 2006), seguidos en una Unidad de Enfermedades Autoinmunes entre enero de 1989 y junio de 2007.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes con SAFP, de los que 42 (65%) tenían MN. Las MN más frecuentes fueron: cefalea vascular, 35%, accidente isquémico transitorio (AIT), 23%, amaurosis fugax, 12%, accidente cerebrovascular (ACV), 18%, alteraciones del humor y trastornos de ansiedad, 17%, y epilepsia, 12%. El tiempo medio de evolución de 5.2 años, 4.5 vs 10.2. La enfermedad fue algo mayor en los pacientes con MN (6.5 $p=0.004$). No hubo diferencias entre ambos sexos. El grupo de pacientes con MN tuvo con más frecuencia trombosis arterial al inicio de la enfermedad (45,2% vs 8.7%; $p=0.010$) y durante su evolución (52.4% vs 21.7%; $p=0.017$) y livedo reticularis (59.5% vs 21.7%; $p=0.003$). Así mismo, los pacientes con MN tuvieron con menos frecuencia trombosis venosa al inicio (42.9% vs 73.9; $p=0.010$) y durante la evolución de su proceso (45.2 vs 78.3; $p=0.010$), trombosis venosa de miembros inferiores (31.0% vs 65.2%;

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

$p=0.008$) e isquemia digital (0% vs 0.13%; $p=0.017$). Los presen! cia de anticuerpos anticardiolipina (ACA) isotipos IgG e IgM a títulos altos (> 40 GPLU/ml y MPLU/ml) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con MN (76,2% vs 56.5%; $p=0.020$ y 19.0% vs 0%; $p=0.027$, respectivamente). Los factores de riesgo cardiovascular o el consumo de alcohol no fueron más frecuentes en el grupo con MN.

Conclusiones: En el SAFP son frecuentes las MN (65%), en especial la cefalea y los eventos tromboticos vasculares, que se relacionan con otras características clínicas (trombosis arterial al inicio y durante la evolución de la enfermedad, lívdo reticularis, trombosis venosa al inicio y durante la evolución e isquemia digital) y analíticas (ACA) de la enfermedad.

ASOCIACIÓN ENTRE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y LA PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Zamora-Pasadas M, Sabio JM, Manzano-Gamero V, Martínez-Egea I, Nebrera-Navarro F, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J.

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

Objetivos: La resistencia a la insulina (RI) parece ser el principal mecanismo etiopatogénico de la EHNA y del SM. Sin embargo no existen datos sobre la relación de estas 2 entidades en pacientes con LES y la posible influencia de la enfermedad lúpica en el desarrollo de EHNA. Nuestro objetivo fue describir la posible relación entre la presencia de síndrome metabólico (SM) y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio observacional transversal. Se incluyeron 105 pacientes (85 mujeres y 20 hombres) con LES (≥ 4 criterios ACR) procedentes de nuestra Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que no presentaban un consumo de alcohol superior a 40 g/d en hombres y de 20g/d en mujeres, ni anticuerpos para hepatitis autoinmune y serología VHB, VHC negativas. En ellos se evaluó la presencia de SM según los criterios de la OMS, IDF y ATP III, se les realizó una ecografía abdominal y les fue calculada la velocidad de onda de pulso (VOP) carotídea-femoral. Asimismo se determinaron los indi-

ces SLICC, SLEDAI y de masa corporal (IMC), niveles de AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos. Se cuantificó el tiempo de evolución del LES y la dosis acumulada de corticoides e hidroxicloroquina desde su diagnóstico.

Resultados: Se encontró una asociación significativa entre la presencia de EHNA y el diagnóstico de SM según la ATP-III ($p < 0.02$), y la IDF ($p < 0.03$), pero no según la OMS ($p < 0.39$). Concretamente se observó una probabilidad 1.33 y 1.29 veces mayor de desarrollar EHNA en individuos con criterios de SM según la ATP-III y de la IDF respectivamente. El tiempo de evolución del LES, el IMC, el aumento de colesterol total, LDL, triglicéridos, PCR, transaminasas y enzimas de colestasis se correlacionó igualmente con la EHNA, pero no lo hicieron los valores de bilirrubina, la VOP, los índices SLICC-SLEDAI ni las dosis acumuladas de corticoides e hidroxicloroquina.

Conclusiones: En nuestro estudio, el SM según la ATP-III y la IDF se asoció con la aparición de EHNA, pero no según la OMS, (quizá por el menor número de pacientes con SM según estos criterios). Además, el tiempo de evolución del LES, el IMC, la dislipemia, la elevación de la PCR, transaminasas y enzimas de colestasis se correlacionaron con el desarrollo de EHNA. No se encontró relación entre la EHNA y aterosclerosis subclínica medida a través de la VOP.

UTILIDAD DE LA GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA COMO MARCADOR DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Zamora-Pasadas M, Sabio JM, Baños-Piñero P, Arenas-Mir MM, Alarcón-Blanco P, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J.

Unidad de enfermedades sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Objetivos: Los valores de GGT se han relacionado recientemente en la población general con la mortalidad cardiovascular y la rigidez arterial, (marcador precoz de aterosclerosis y estimada a través de pruebas como la velocidad de onda de pulso [VOP]). Nuestro objetivo fue describir el posible valor de la gamma-glutamyltransferasa (GGT) sérica como marcador de aterosclerosis subclínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio observacional trans-

versal. Se incluyeron 128 pacientes (100 mujeres y 28 hombres) con LES (≥ 4 criterios ACR) procedentes de nuestra Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que no presentaban un consumo de alcohol superior a 40 g/d en hombres y de 20g/d en mujeres y con anticuerpos para hepatitis autoinmune y serología a VHB y VHC negativas. A todos ellos se les realizó la VOP carotídea-femoral y les fueron determinados los niveles de GGT séricos.

Resultados: No se encontró una correlación significativa entre los valores de GGT y los de la VOP carotídea femoral. Concretamente, el índice de correlación de Spearman fue de 0,173 ($p = 0,052$). La ausencia de correlación pudo ser debida a un tamaño muestral insuficiente o a la existencia de mecanismos aterogénicos diferentes entre la población general y la población lúpica.

Conclusiones: Según nuestro estudio, los valores de GGT no guardan relación con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES.

LUPUS INDUCIDO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN TRATADO CON AGENTES ANTI-TNF

Jiménez Arjona, Josefa; Carrasco Cubero, Carmen; Castro Aguilar Tablada, Teresa; De la Iglesia Salgado, Jose Luis.

S. Medicina Interna, S. Digestivo y S. Reumatología del Hospital SAS de Jerez. Cádiz.

Objetivo del estudio: La eficacia y perfil de los anti-TNF en la inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal es ya conocida. La experiencia acumulada permite afirmar que estos fármacos presentan un perfil de seguridad aceptable, siendo los principales efectos adversos, la aparición de enfermedades infecciosas o inmunitarias, entre otras, que pueden motivar su retirada.

Es poco frecuente la aparición de síndromes que recuerdan al Lupus inducido por drogas en pacientes tratados con infliximab y aún menor en pacientes con Enfermedad inflamatoria crónica que han sido tratados con adalimumab.

Presentamos un caso que desarrolló un lupus inducido tras la administración de infliximab y adalimumab.

Material y métodos: Paciente con 31 años de edad, alérgica a la aspirina, diagnosticada de enfermedad de Crohn con afectación duodenal e ileal y evolución obstructiva que precisó intervención quirúrgica en 2005. Un hermano recientemente diagnosticado de TBC pleural.

Realizó tratamiento con infliximab en 2006 por brotes reiterados corticodependientes y mejoría clínica inicial. Por afectación artromiálgica severa se modificó por adalimumab en 2007 (asociado a corticoides, metotrexato y salazopirina). En febrero de 2008 por claro empeoramiento de su patología articular se intenta nueva pauta con infliximab, que no se pudo finalizar por presentar un eritema anular centrifugo en extremidades superiores y dorso. Se implicó a estos fármacos como agentes etiológicos siendo suspendidos.

Ingresó en Abril 2008 con disnea progresiva, tos, dolor torácico de características pleuríticas y fiebre vespertina de varias semanas de evolución. Los estudios analíticos mostraban elevación de VSG (122 mm/h) y PCR (26.49 mg/dl); los estudios microbiológicos fueron negativos. Ecocardiografía mostró derrame pericárdico leve con ligero colapso de aurícula derecha sin signos de taponamiento. En eco abdominal y TAC toraco-abdominal se describían, derrame pleural bilateral y líquido libre peritoneal. El estudio de autoinmunidad mostró anticuerpos antinucleares positivos (1/1280) con patrón homogéneo y anti-DNA y resto de autoanticuerpos negativos.

El tratamiento empírico, que inicialmente incluyó antibioterapia de amplio espectro e incluso antituberculostáticos no se acompañó de mejoría clínica de la paciente. La introducción de esteroides proporcionó la resolución clínica del proceso.

Resultados y Conclusiones: Con los datos clínicos y analíticos, concluimos en el diagnóstico de LUPUS INDUCIDO POR ANTI-TNF.

En los últimos años se han introducido numerosos fármacos biológicos para diferentes indicaciones y complicaciones, describiéndose en el caso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral la posibilidad de producir anticuerpos antinucleares y enfermedades autoinmunes similares al lupus. En el caso de infliximab, la aparición de dichos anticuerpos oscila con una incidencia entre el 22- 57%, siendo menor la aparición de un lupus eritematoso. Adalimumab presenta una incidencia de un 4%, sobre todo en enfermedades reumáticas.

Se ha apuntado la posibilidad de una mayor prevalencia de aparición de lupus, en pacientes con enfermedad inflamatoria tratados con adalimumab sobre los que reciben infliximab, y que dicha posibilidad se incrementa en pacientes con patologías gastrointestinales tratados inicialmente con infliximab y que después continúan con otro agente antiTNF, como ocurre en el caso expuesto.

Debido a los riesgos potenciales que presentan estos fármacos, es importante hacer un seguimien-

to clínico estrecho durante periodos prolongados de los pacientes tratados con estos fármacos, vigilando la aparición de autoanticuerpos y de enfermedades autoinmunes.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESIONES DEL SNC

Muñoz Beamud, Francisco; Pérez Muñoz, Begoña; González Nieto, Jose Antonio; Martín Suárez, Ignacio.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Objetivos: Describir formas de presentación inusuales de enfermedades sistémicas que afectan a encéfalo o médula espinal y que clínica y radiológicamente pueden inducir a errores diagnósticos. Evaluar el contexto clínico en el que aparecen estas lesiones y obtener conclusiones pronósticas y terapéuticas.

Material y métodos: Se revisaron los casos de pacientes con afectación del sistema nervioso central y se seleccionaron aquéllos que debutaron con clínica neurológica y lesiones demostrables en las pruebas de imagen (RMN). Se evaluó forma de presentación y parámetros de actividad inflamatoria así como curso clínico y respuesta terapéutica.

Resultados: Se registraron 3 casos de mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 50 años. El primer caso debutó con parestias en miembros inferiores e inestabilidad de la marcha. Se practicó RMN de columna que mostró hipercaptación a nivel cervical sobre cordones posteriores. Los estudios complementarios derivaron en el diagnóstico de sarcoidosis neurológica y pulmonar. El segundo caso comenzó con cefalea, febrícula, trastornos de memoria y afasia mixta en una paciente diagnosticada de artritis reumatoide que había comenzado tratamiento reciente con infliximab. La RMN craneal mostró una lesión hiperintensa frontotemporal izquierda ocupante de espacio. Dos biopsias cerebrales demostraron vasculitis linfocitaria, concordante con vasculitis inducida por infliximab. Deterioro de las funciones superiores y hemiparesia izquierda fueron los síntomas de la tercera paciente, con lesión hiperintensa en lóbulo frontal derecho. De igual forma, la histología arrojó diagnóstico de vasculitis linfocitaria en el seno de enfermedad de Behçet. En los tres casos, el diagnóstico fue complejo por la sospecha de enfermedades tumorales, vasculares arterioscleróticas, neurodegenerativas e infecciosas como primeras opciones. El contexto de las 3 pacientes

fue de intensa afectación inflamatoria multiorgánica, con valores elevados de PCR y VSG. La asociación de Prednisona (10-40 mg/día) y Ciclofosfamida (dosis de inducción y bolos mensuales de 500 mg) con posterior supresión de ésta y paso a Micofenolato (1-2 gr/día) consiguió controlar los síntomas y minimizar las secuelas. No se registraron efectos adversos graves.

Conclusiones: En nuestra opinión, la baja frecuencia de manifestaciones neurológicas en las enfermedades sistémicas y su presentación como lesiones del SNC requiere una alta sospecha clínica para su diagnóstico, precisando en ocasiones técnicas invasivas. Parecen asociarse a cuadros con intensa actividad inflamatoria sistémica y afectación multiorgánica. Consideramos que la respuesta al tratamiento con los regímenes citados evita discapacidad importante y mejora el pronóstico.

TRATAMIENTO DE LA UVEITIS AUTOINMUNE CON ANTI-TNF α EN USO COMPASIVO. ESTUDIO PRELIMINAR

Portales Fernández, Isabel; Del Rio Pardo, María José; Pérez de Pedro, Iván; Narankiewicz, Dariusz; Valiente de Santis, Lucía; Ayala Gutiérrez, María del Mar; De Ramón Garrido, Enrique; Camps García, María Teresa.

H.R.U Carlos Haya. Málaga.

Objetivos: Evaluación inicial de la eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF α en pacientes con Uveítis idiopáticas y asociadas a Enfermedades Autoinmunes (EA).

Material y métodos: Pacientes con Uveítis autoinmune, recurrente o corticorresistente, seguidas en una unidad multidisciplinaria (Oftalmología, Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas) de Uveítis de un centro de tercer nivel, desde abril de 2007 hasta diciembre de 2008. Los pacientes fueron evaluados según un protocolo de valoración en el que se establece la autonomía del clínico responsable para la solicitud de pruebas complementarias. Solo se consideró como obligatoria la realización de una radiografía de tórax e intradermorreacción de Mantoux para descartar tuberculosis latente y la evaluación de infección por virus de la hepatitis B.

Resultados: Se revisan 15 pacientes, con una edad media de 43 años, de los que 8 (53%) eran mujeres. Siete pacientes (47%) presentaban formas idiopáticas, 6 (40%) secundarias a EA (3 pacientes con Síndrome de Behçet y 3 con Síndrome de Vogt-Koyana-

RESÚMENES · Cuadernos de Autoinmunidad

gi-Harada) y 2 (13%) síndromes oculares primarios (una retinopatía en perdigonada y una coroiditis multifocal con panuveítis). Todos los casos habían recibido corticoterapia previa y 3 de ellos habían sido tratados con ciclosporina. Seis de estos pacientes iniciaron en este tiempo terapia biológica con anti-TNF α por indicación del oftalmólogo. Como resultado principal de valoración de la eficacia, la dosis de prednisona se redujo desde el inicio del tratamiento con anti-TNF (40 mg/día vs 5 mg/48 h). Ningún paciente tratado con anti-TNF α presentó brotes de actividad de la uveítis ni hubo efectos adversos de interés.

Conclusiones: El tratamiento con anti-TNF α es una buena alternativa en el manejo de los pacientes con Uveítis autoinmune córticorresistentes o aquellos que presentan recidivas al reducir la dosis de glucocorticoides sin importantes efectos adversos.

INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DE HAP EN LA POBLACIÓN DE ALMERÍA

Barnosi Marín, Ana Celia; Cervantes Bonet, Beatriz; León Ruiz, Laura; Gómiz Rodríguez, Gema; Martínez Cortés María Paz; Díez García Felipe.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

La HAP está causada por múltiples enfermedades, que afectan al remodelado de las pequeñas arterias pulmonares, conduciendo a un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y a fallo ventricular derecho. En el Registro Nacional Francés de HAP, realizado en el 2003, se observó una prevalencia de 15 casos por millón de habitantes, una incidencia de 2,5 casos por millón y una supervivencia al año del 88%.

Objetivos: Estimar la incidencia y la supervivencia en el periodo 2003-2008 de pacientes de Hipertensión Arterial Pulmonar en la población de Almería.

Material y método: Estudio descriptivo. Se han incluido a trece pacientes diagnosticados de HAP, por cateterismo derecho, y en tratamiento desde enero de 2003 hasta diciembre de 2008. Se han incluido los casos de hipertensión arterial pulmonar idiopática, asociada a colagenosis, HPTEC, hereditaria, Eisenmenger. Se analiza la incidencia acumulada y la supervivencia en esta cohorte de pacientes tratados y seguidos durante este periodo de tiempo en el Hospital Torrecárdenas que abarca a una población de referencia de 257864 habitantes en el año 2003 a 284000 habitantes en el padrón de 2008.

Resultados: Durante este intervalo de tiempo, el número de pacientes seguidos fue de 13 pacientes, hubo dos muertes. La incidencia acumulada,

en seis años por millón de habitantes fue de 50,41. La incidencia por persona-año/millón de habitantes en el 2003 fue de 7,7; en el 2004 de 0, en el 2005 de 18,50; en el 2006 de 7,2, en el 2007 de 7,1; y en el 2008 de 7,04. La supervivencia al final del periodo en la cohorte incidente fue de 84,61%.

Conclusiones: La diferencia encontrada en la incidencia acumulada de HAP en la población de Almería, comparada con la del Registro Nacional de HAP en Francia del año 2003, puede ser explicada por la HPTEC, que no fue incluida en el registro francés. Nuestra supervivencia fue ligeramente inferior a la de ellos.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Cervantes Bonet, Beatriz; Barnosi Marín, Ana Celia; León Ruiz, Laura; Martínez Cortés, María Paz; Gómiz Rodríguez, Gema; Rodríguez Martínez, Virginia; Díez García, Felipe.

Hospital Torrecárdenas. Almería.

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante. Se caracteriza por la aparición de úlceras orales y genitales recurrentes asociadas a otras manifestaciones sistémicas entre las que destacan las oculares, cutáneas, articulares, neurológicas y vasculares (arteriales y venosas). Describimos dos casos clínicos con afectación sistémica grave, un caso con afectación de SNC y otro caso con afectación vascular arterial.

Caso 1: Mujer de 41 años que ingresa en Neurología por fiebre, cefalea, vómitos, afectación del estado general, poliartritis, eritema máculopapuloso en cara y tronco y eritema nodoso en miembro inferior. Se realiza punción lumbar que muestra pleocitosis, glucorraquia normal y leve hiperproteínoorraquia. Ante la sospecha inicial de meningitis bacteriana decapitada (la paciente había recibido tratamiento antibiótico previo) vs meningitis vírica, se inicia tratamiento antibiótico iv, siendo la evolución clínica desfavorable, con persistencia de la clínica y con cultivos de LCR negativos. La paciente refiere úlceras orales recurrentes de años de evolución y dados los síntomas y la positividad del HLAB51, se diagnostica de enfermedad de Behçet y se instaura tratamiento con esteroides a dosis de 1 mg/kg/día. Inicialmente presenta una mejoría pero tras disminuir la dosis de corticoides reaparece la cefalea, la fiebre y comienza además con debilidad e hipoestesia en los cuatro miembros, de predominio en hemicuero izquierdo, dolor torácico y disnea. Tras consultar con el Ser-

vicio de MI, se administran bolus de metilprednisona y ciclofosfamida iv, con mejoría clínica lenta pero progresiva. Una revisión oftalmológica muestra signos compatibles con uveítis antigua. Se le realiza un TAC tóraco-abdominal, donde se observa derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, infarto esplénico, y en la RMN craneal y de columna cervical, dorsal y lumbar con gadolinio, no se encuentran alteraciones. A pesar de la negatividad de las pruebas de neuroimagen y del estudio neurofisiológico (realizados después de iniciar tratamiento), los datos clínicos, analíticos (LCR) y la exploración física orientan hacia el diagnóstico mielomeningitis. La paciente ha recibido 12 bolus de 500 mg de CFM quincenales, corticoides en dosis descendente y rehabilitación, encontrándose actualmente con azatioprina, sin datos de actividad de la enfermedad pero con secuelas neurológicas, paresia 3-4! /5 en MII y problemas de memoria episódica.

Caso 2: Mujer de 32 años que ingresa por poliartritis, úlceras orales, molestias oculares, dolor en costado izquierdo y disnea. La paciente refiere clínica de varios años de evolución consistente en TVP en 1999, diagnóstico de neumonía atípica en 2001 y 2002, úlceras orales recurrentes, lesiones púrpuricas recurrentes tras depilación eléctrica en MMII, y lesiones cutáneas en cara que se diagnosticaron por biopsia como síndrome de Sweet. A su llegada a Urgencias se le administró tratamiento con corticoides a dosis altas, tras lo que desaparecen las manifestaciones articulares, persistiendo el dolor torácico y la disnea; a las 24 horas postdepilación en piernas, que se realiza encontrándose ingresada, reaparecen las lesiones cutáneas, perifoliculares, papuloeritematosas, de las que se toman biopsia con resultado de vasculitis aguda compatible con Enfermedad de Behçet por mecanismo de patergia postdepilación. Las pruebas complementarias realizadas, incluyeron datos de actividad biológica inflamatoria elevados (leucocitosis, PCR 6, VSG 71), anemia normocítica leve, niveles de P-ANCA positivo 1/160, ANA, ACA, AL negativos, complemento e Ig normales, HLAB5 negativo, orina y sedimento 10-15 hties p/c, 4-5 leuc, orina de 24h aclar creat 87 mL/min, microalbuminuria. El TAC torácico helicoidal muestra un engrosamiento mural de aorta ascendente y de callado, en relación con proceso inflamatorio, aortitis. La revisión oftalmológica que se realizó fue diagnóstica de epiescleritis. La paciente ha recibido 10 bolus quincenales de 500 mg de ciclofosfamida y actualmente está en tratamiento con azatioprina y prednisona.

ÍNDICE

- 43 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME SAPHO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO
- 43 BLOQUEO CARDÍACO CONGÉNITO ASOCIADO A LUPUS NEONATAL
- 43 INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON BOSENTAN EN LA SUPERVIVENCIA DE UNA SERIE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR
- 44 RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LA CICLOOXIGENASA-2 CON LA SUSCEPTIBILIDAD Y EL PRONÓSTICO DE LA SARCOIDOSIS
- 44 RELACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA COX-2 Y CELULARIDAD DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS
- 44 ECOCARDIOGRAFIA DE ESFUERZO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA
- 45 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB ASOCIADO A CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. RESULTADOS DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO PROSPECTIVO
- 45 EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR
- 45 TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN PACIENTE CON SÍNDROME SAPHO MULTIRREFRACTARIO A TERAPEÚTICA CONVENCIONAL
- 46 TRATAMIENTO PREVENTIVO DEL BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO EN LUPUS NEONATAL CON INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA
- 46 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES DE LOS PRIMEROS 943 PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (REHAP)
- 47 ASOCIACIÓN DEL GEN STAT4 CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO A TRAVÉS DE DOS EFECTOS INDEPENDIENTES QUE SE CORRELACIONAN CON LA EXPRESIÓN DEL GEN Y ACTÚAN ADITIVAMENTE CON IRF5 PARA AUMENTAR EL RIESGO
- 47 UVEITIS Y TRATAMIENTOS CON ANTI-TNF-ALFA: PRESENTACION DE 7 CASOS CLÍNICOS
- 48 GRANULOMATOSIS DE WEGENER TRATADA CON RITUXIMAB: PRESENTACION DE UN CASO
- 49 SÍNDROME DE SCHONLEIN-HENOCH: A PROPOSITO DE UN CASO
- 50 MUJER DE 76 AÑOS CON ENFERMEDAD DE STILL Y AFECTACIÓN PULMONAR
- 50 USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PATOLOGÍA CUTÁNEA
- 51 PANICULITIS LÚPICA EN REGIÓN PERIPAROTÍDEA
- 51 CHILBLAIN LUPUS O LUPUS PERNIO: ANÁLISIS DE SEIS CASOS Y REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
- 52 MANEJO DE LA GESTACIÓN DE ALTO RIESGO EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TROMBOSIS
- 52 TERAPIA CON BIOLÓGICOS. EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS
- 52 ANÁLISIS DIFERENCIAL DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). CORRELACIÓN CON EL PATRÓN DE CITOQUINAS PLASMÁTICAS
- 53 SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO Y CLÍNICO DE UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE PÉNFIGO FOLIÁCEO TRATADA CON RITUXIMAB
- 53 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 54 HIPOVITAMINOSIS D Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN UNA COHORTE DE ENFERMOS DE CROHN DE LA PROVINCIA DE GRANADA
- 54 DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: FACTORES RELACIONADOS Y SITUACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO
- 54 EL GEN STAT4 PARECE INFLUIR EN LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LOS FENOTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA
- 55 ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
- 55 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN LUPUS SISTÉMICO Y SÍNDROMES OVERLAP. DESCRIPCIÓN Y EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS
- 56 PAPEL DE LAS ESTATINAS COMO TERAPIA ANTITROMBÓTICA: ESTUDIO DE LOS EFECTOS IN VIVO DE LA FLUVASTATINA SOBRE EL PERFIL PROTEICO DE MONOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO
- 56 ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER DE ESFUERZO COMO FACTOR PREDICTOR DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA
- 57 VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN EL ANCIANO
- 57 ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y DAÑO ORGÁNICO APLICADOS A PACIENTES CON LES DE PRESENTACIÓN GRAVE. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS
- 58 UTILIZACIÓN DE INTERNET CON FINES MÉDICOS POR PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES CRÓNICAS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RESIDENTES EN ANDALUCÍA
- 58 PATOLOGÍA PLACENTARIA EN GESTACIONES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
- 59 VOLUCIÓN DEL EMBARAZO Y RESULTADOS MATERNOS Y NEONATALES EN GESTACIONES DE MUJERES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 59 INFECCIÓN DISEMINADA POR DIPLODASCUS CAPITATUS EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO
- 60 RESULTADO DE UN PROGRAMA INTENSIVO DE REHABILITACIÓN EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS
- 60 HIPERTENSIÓN Y PROTEINURIA EN GESTANTE LÚPICA
- 60 NIVELES DE VITAMINA D Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 61 EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN, COMO USO COMPASIVO, EN DIFERENTES ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y/O INFLAMATORIAS
- 61 ENCEFALOMIELITIS LÚPICA A PROPÓSITO DE UN CASO
- 62 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO A PROPÓSITO DE UN CASO
- 62 EL POLIMORFISMO DEL GEN STAT4 NO ESTÁ ASOCIADO CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES
- 62 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE IL2 Y LAS CADENAS _Y_ DE SU RECEPTOR EN CUATRO ENFERMEDADES AUTOINMUNES
- 63 REMISIÓN DE ENFERMEDADES FIBROSANTES TRAS TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES
- 63 CRIBADO DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA
- 63 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (SAFP)
- 64 ASOCIACIÓN ENTRE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y LA PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 64 UTILIDAD DE LA GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA COMO MARCADOR DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 64 LUPUS INDUCIDO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN TRATADO CON AGENTES ANTI-TNF
- 65 ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESIONES DEL SNC
- 65 TRATAMIENTO DE LA UVEITIS AUTOINMUNE CON ANTI-TNFA EN USO COMPASIVO. ESTUDIO PRELIMINAR
- 66 INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DE HAP EN LA POBLACIÓN DE ALMERÍA
- 66 ENFERMEDAD DE BEHÇET

PRÓXIMOS EVENTOS:



SEMINARIO DE AUTOINMUNIDAD Y SISTEMA NERVIOSO

ALMERIA: OCTUBRE 2009



CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES PARA RESIDENTES

MÁLAGA: NOVIEMBRE 2009



IV CONGRESO DE LA AADEA

JEREZ DE LA FRONTERA: FEBRERO 2010