

MONOGRÁFICO

■ UVEÍTIS E INFLAMACIÓN OCULAR

REPORTAJES

■ 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE POLIMIALGIA REUMÁTICA

■ 2. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO

2 · EDITORIAL

Tercer número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

41 · MONOGRÁFICO

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 Dermatológica Autoinmune · Patología Digestiva Autoinmune · Hipertensión Pulmonar · Genética en Patología Autoinmune · Inmunología básica

**Cuadernos de
Autoinmunidad
Año 2 Volumen 2
Junio 2009**

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



Comité Científico

Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Revisores:

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

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Impresión

Alba impresores

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

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

Cuadernos de **Autoinmunidad** *Tercer número*

Queridos amigos,

El 14 de abril de 2004, tuvo lugar el Primer Encuentro Interdisciplinario en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, que se celebró en el Salón de Actos del Hospital de Antequera. Aquel encuentro fue el comienzo de la actual Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA). En aquella reunión contamos con dos ponentes de primera línea, como invitados externos al ámbito andaluz, tanto por su incuestionable trayectoria profesional, como por su calidad humana: los doctores Ricard Cervera Segura y Miguel-Ángel González Gay. Hoy tengo el placer de presentar el número tres de Cuadernos de Autoinmunidad que cuenta con una aportación de ambos profesionales, y sus colaboradores, eminentemente prácticas, sobre el Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico y el diagnóstico diferencial de la Polimialgia Reumática, respectivamente, lo que aparte de su significado simbólico, contribuye, sin lugar a dudas, a aumentar el nivel de nuestra publicación. Además, y como novedad, este número incluye un monográfico sobre Patología Inflamatoria y Autoinmune Ocular, en el que han colaborado los doctores: Manuel Díaz Llopis, Roberto Gallego, Paloma Rivera, Jorge Parra, Miguel Quesada, Norberto Ortego, Julio Sánchez Román y sus colaboradores, con aspectos muy prácticos de los temas tratados. Es nuestra idea que Cuadernos de Autoinmunidad continúe su andadura con tres números ordinarios y otro monográfico al año. El primer monográfico, que es el que hoy presentamos, editado de forma conjunta con el 2º número del año, creemos que es de un notable interés y calidad.

Mi agradecimiento para todos los autores y colaboradores, tanto los visibles como los invisibles, que han hecho realidad este proyecto tan ilusionante que, hasta el momento, ha gozado de una gran acogida, y que, con contenidos como el actual, no me cabe la menor duda que seguirá teniéndola en el futuro.

Un fuerte abrazo a todos

Norberto Ortego Centeno



María Cristina López Sánchez*, Tomás Ramón Vázquez Rodríguez**, José A. Miranda Filloy** y Miguel A. González-Gay**

* Unidad de Reumatología Hospital Comarcal del Bierzo

** Sección de Reumatología Hospital Xeral-Calde, Lugo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE POLIMIALGIA REUMÁTICA

La polimialgia reumática (PMR) es un síndrome relativamente frecuente en personas de más de 50 años de países occidentales, que se caracteriza por un cuadro clínico de dolor, de perfil inflamatorio, y rigidez que afecta a los grupos musculares de región cervical, cintura escapular y pélvica con una duración igual o mayor a las 4 semanas (1,2). La mayoría de los pacientes asocian, además, un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG) mayor de 40-50

mm/hora como indicador de inflamación sistémica (3).

No existen, sin embargo, pruebas que nos aporten un diagnóstico definitivo, y patologías muy diferentes pueden debutar con un cuadro pseudopolimiálgico (4), por lo que su exclusión es importante.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Investigadores norteamericanos y europeos han propuesto diferentes criterios que comparten muchas características comunes (2,5,6).

Todos estos criterios resaltan la afectación de la cinturas escapular y pélvica y la región cervical, y la presencia de datos clínicos de inflamación (rigidez matinal) y analíticos (elevación de la VSG). En la Tabla 1 se describe una serie de ellos, adaptados, y que de alguna manera comparten características comunes de los diferentes criterios de clasificación publicados hasta la fecha.

En general, realizamos un diagnóstico de PMR en pacientes

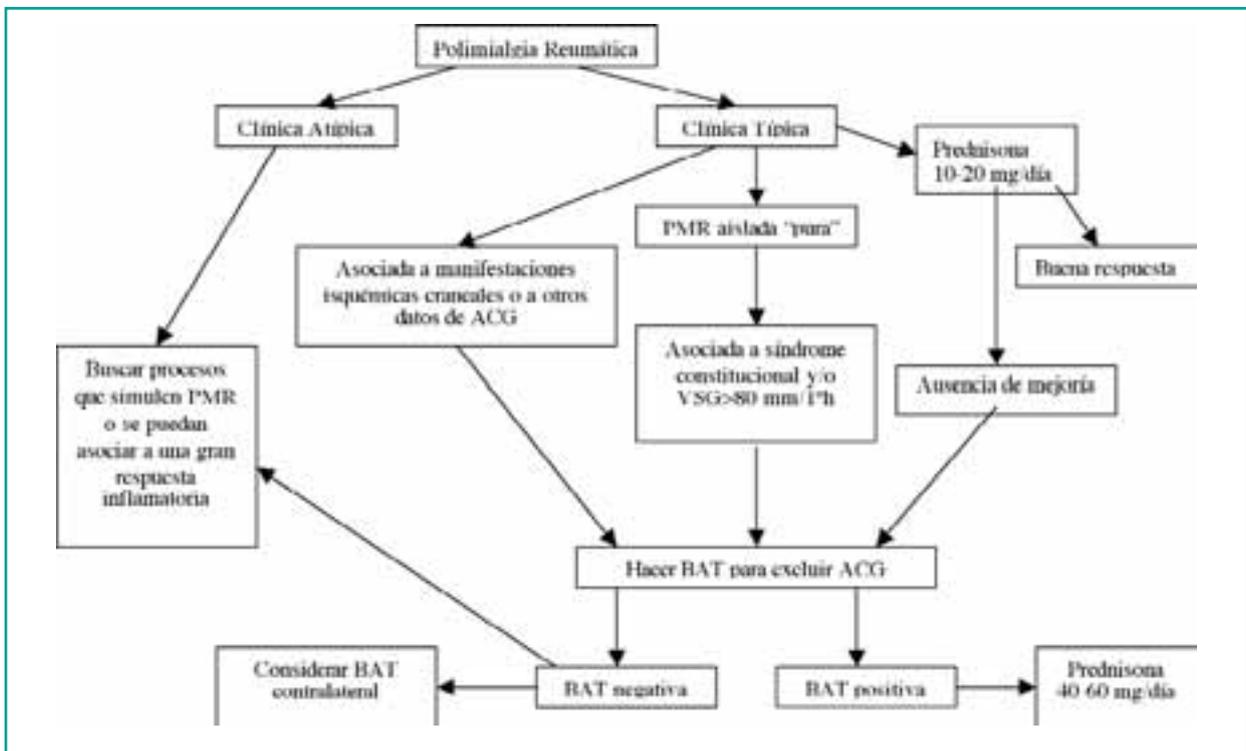


FIGURA 1: Manejo diagnóstico de un paciente que se presenta con sintomatología polimiálgica. (BAT: Biopsia de la arteria temporal)

con clínica compatible, con VSG elevada y que presentan una rápida y satisfactoria respuesta tras iniciar tratamiento con corticoides. Así, en pacientes con sintomatología típica y sin sospecha de otra patología subyacente iniciaremos tratamiento con 10-20 mg. de prednisona oral. La ausencia de una respuesta clínica en un período de unos 7 días debe hacernos iniciar la búsqueda de otras enfermedades responsables de dicha sintomatología, especialmente la arteritis de células gigantes (ACG).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE POLIMIALGIA REUMÁTICA

Diferentes entidades pueden presentarse con sintomatología polimiálgica o imitar una PMR aislada (Tabla 2).

1. ENFERMEDADES REUMÁTICAS:

Existe una relación establecida y controvertida entre la ACG y la PMR. Incluso, autores consideran a esta última como una forma de ACG que no ha desarrollado una expresión vasculítica completa. Aproximadamente un 10-15% de pacientes con PMR como diagnóstico principal desarrollarán una ACG clínica durante su seguimiento; y hasta un 50% de los paciente con ACG confirmada por biopsia tienen síntomas polimiálgicos (7). No obstante, sólo se debería considerar la realización de una biopsia de arteria temporal en aquellos casos en los que exista algún dato clínico o exploratorio sospechoso de una ACG "silente". Nosotros hemos observado la existencia de una ACG silente en el 10% de los pa-

cientes que se presentan con una PMR aislada y un síndrome constitucional marcado o que tienen una VSG > 80 mm/h^a (7). La biopsia de la arteria temporal está también indicada en casos de PMR con una respuesta clínica inadecuada al tratamiento esteroide (10-20 mg/prednisona/día durante una semana).

A modo de resumen, podemos evaluar un modelo de actuación en pacientes que acuden a consulta con un cuadro polimiálgico y que establece de forma sencilla los pasos a seguir en estos casos. (Figura 1)

Además de encontrarse en el contexto de la ACG puede observarse sintomatología polimiálgica en el seno de otras enfermedades del tejido conectivo y en diferentes enfermedades reumáticas.

Algunos pacientes pueden cursar inicialmente con sintomatología de PMR pero desarrollar una sinovitis simétrica en el curso clínico, llegando a cumplir criterios de clasificación del colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de artritis reumatoide (ARA) (6-9). En estos casos, la positividad de anticuerpos anticitrulina apoyaría el diagnóstico de una AR (10). La diferenciación puede ser inicialmente más dificultosa en caso de AR con factor reumatoide y con anticuerpos anticitrulinados negativo. En estos casos, el seguimiento marca la clave. En la AR es de esperar una artritis persistente y con una respuesta sólo parcial a dosis bajas-medias de prednisona. Mientras en la PMR, si bien se puede hallar una sinovitis periférica, el número de articulaciones afectadas suele ser bajo y tener un carácter transitorio, con rápida resolución tras el inicio de tratamiento esteroide.

- | |
|--|
| 1) Edad mayor de 50 años. |
| 2) Duración del cuadro de al menos 4 semanas |
| 3) Afectación de al menos 2 de las 3 siguientes regiones:
-Cervical (torso y región cervical)
-Cintura escapular (hombros y aspecto proximal de brazos)
-Cintura pélvica (zona de caderas y aspectos proximales del muslos) |
| 4) Rigidez matinal de al menos 1/2 a 1 hora |
| 5) Respuesta a dosis de 10-20 mg/día de prednisona en menos de 1 semana |
| 6) Exclusión de otros procesos (infecciones, tumores, trastornos metabólicos y otras enfermedades reumáticas) |

TABLA 1: Criterios para considerar la presencia de polimialgia reumática.

Entre un 8-12% de pacientes con PMR presentan sinovitis distal en extremidades superiores clínicamente similar al RS3PE ("remitting seronegative symmetrical sinovitis with pitting oedema"). El RS3PE es una entidad que afecta fundamentalmente a varones, a diferencia de la PMR que es más común en mujeres. Ambas patologías, sin embargo, tienen semejanzas claras, como la edad de

Diagnóstico diferencial:
1. Enfermedades reumáticas: Artritis reumatoide de inicio tardío, espondiloartropatías seronegativas de inicio tardío, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, pseudogota, vasculitis (PAN), fibromialgia
2. Infecciones: Síndromes postvídicos, tuberculosis, brucelosis y endocarditis bacteriana.
3. Amiloidosis
4. Hipotiroidismo
5. Neoplasias
a. Hematológicas: -mieloma múltiple - linfoma - leucemia - mielodisplasia
b. Tumores sólidos: - cáncer de células renales - carcinoma gástrico - páncreas - próstata - colon - útero

TABLA 2: Diagnóstico diferencial de polimialgia reumática.

inicio, la buena respuesta a tratamiento esteroide y la negatividad del factor reumatoide (11).

Las espondiloartropatías de comienzo tardío pueden plantear un diagnóstico diferencial con una PMR aislada. En estos casos una anamnesis y una exploración detalladas buscando otras manifestaciones como en-

tesitis periférica o dactilitis, su asociación con el HLA-B27 o una sacroileitis, en estudios de imagen, pueden ayudar a su diferenciación (12, 13).

También pacientes con un LES de comienzo tardío pueden presentar síntomas de PMR. La existencia de ANA positivos no excluye el diagnóstico de una PMR y su

positividad aumenta con la edad por lo que no se deben realizar de rutina. No obstante, hallazgos de laboratorio como leucopenia o linfopenia, o la presencia de ANA positivos a títulos elevados deben obligarnos a realizar un estudio más completo que incluya anti-DNA nativo, ENAS y complemento sérico C3 y C4, con el objeto de excluir una conectivopatía, sobre todo un lupus eritematoso de inicio tardío. (14).

Se ha observado que artropatía por cristales de pirofosfato cálcico que cursan con afectación proximal pueden imitar una PMR aislada. En estos casos la demostración de cristales de pirofosfato en el estudio del líquido sinovial al microscopio de luz polarizada o la existencia de condrocalcinosis radiográfica pueden servirnos de ayuda para considerar una pseudogota.

La polimiositis causa fundamentalmente debilidad muscular, que puede confundirse, al principio, con la PMR si la debilidad no es marcada y el paciente se queja más de dolor. Una adecuada exploración y la determinación de enzimas musculares, pueden sernos de ayuda en los casos infrecuentes en que se pueda establecer un diagnóstico de duda entre ambas entidades (15).

La fibromialgia afecta fundamentalmente a mujeres comprendidas en un rango de edad menor de 50 años y es motivo de dolores musculoesqueléticos generalizados junto con sintomatología depresiva, alteraciones del sueño o sensación subjetiva de tumefacción de manos. En la exploración clínica no se objetivan

alteraciones específicas, salvo dolor a la presión en los puntos gatillo clasificatorios de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio no demostrarán alteraciones de ningún tipo.

2. INFECCIONES:

En algunos estudios se ha descrito una relación temporal entre picos de incidencia de PMR coincidentes con un aumento en infecciones por virus parainfluenza, parvovirus B19, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (16). No obstante, otros estudios no han encontrado esta asociación entre PMR e infección (17). Los síndromes postvirales pueden dar como resultado una sintomatología polimiálgica; esta es la razón de que en la definición del cuadro hagamos hincapié en una duración mayor o igual a las 4 semanas, tiempo suficiente para que haya remitido la clínica derivada de dichas afecciones víricas en la mayor parte de los casos.

Ante una afectación del estado general llamativa o inapropiada y fiebre en bajo grado, aún cuando forma parte del espectro clínico de manifestaciones de la PMR, y especialmente si la respuesta a corticoides ha sido pobre, es importante excluir una afección sistémica. La endocarditis bacteriana hasta en un 30% de los casos ocasiona síntomas musculoesqueléticos (18). Por ello, resulta imprescindible una exploración física completa a fin de detectar posibles soplos cardíacos, visceromegalias (infartos esplénicos en el contexto de una endocarditis) o hemorragias subungueales, así como la realización de hemo-

cultivos y ecocardiograma torácico si se nos plantea esta opción diagnóstica.

Algunas enfermedades infecciosas como la brucelosis pueden presentarse con sintomatología polimiálgica (19).

3. HIPOTIROIDISMO:

En el caso de enfermedades endocrinas, predomina el hipotiroidismo como causante de artromialgias generalizadas y astenia. En el estudio hormonal objetivaremos una elevación del nivel de TSH (tirotropina) y disminución de los valores de T4(tiroxina). A la exploración puede existir cierto grado de debilidad muscular proximal.

4. AMILOIDOSIS:

La amiloidosis puede asociarse a clínica polimiálgica (20) junto con deterioro de la función renal, parestesias en manos sugestivas de un síndrome de túnel del carpo, síntomas de insuficiencia cardíaca, diátesis hemorrágica, alteraciones gastrointestinales, miocardiopatía o macroglosia.

5. NEOPLÁSICAS:

En algunos casos los síntomas polimiálgicos configuran el espectro clínico de presentación de un tumor hematológico o sólido (21,22). Un dolor atípico, también a nivel distal o difuso, la presencia de anemia marcada y/o proteinuria en individuos ancianos son datos de alarma que pueden estar presentes en pacientes con mieloma múltiple. Entre los tumores sólidos se ha visto casos de hiperneformas que se presentaban con dolores musculoesqueléticos (23). La existencia de síntomas no característicos, una hematuria inexplicable o un requerimiento de dosis mayores de 20

mg/día de prednisona deben alertar al clínico sobre esta entidad. Otros tumores como el de páncreas, gástrico, colon o próstata también pueden presentarse con clínica polimiálgica.

CONCLUSIONES

Ante la ausencia de manifestaciones clínicas o pruebas de laboratorio específicos, así como la inexistencia de un sistema de criterios diagnósticos unánimemente admitido, cobra vital importancia la realización de un diagnóstico diferencial razonado a la hora de evaluar un síndrome polimiálgico. Una historia clínica completa y exhaustiva, acompañada de una exploración física detallada, deben constituir lo fundamental del diagnóstico. La demanda de pruebas complementarias debe realizarse en la práctica clínica respondiendo a un uso racional de los recursos y gasto médico, y ante la existencia de hallazgos clínicos o analíticos iniciales que así lo justifiquen. De esta forma, diferentes datos pueden orientar a diferentes patologías:

1. Presencia de bicitopenia o anemia grave (<10 mg/dL de hemoglobina) debe orientar a la búsqueda de tumor oculto.

2. Un aumento inapropiado de GOT(ALT)/GPT(AST) con GGT normal puede verse en el contexto de una miopatía, siendo apropiadas en este caso la determinación de CK, aldolasa sérica y probablemente un electromiograma.

3. ANA positivos a elevados títulos deben conducir a la realización de ENAS, anti-DNA, C3 y C4, en relación con un posible

diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo, especialmente el lupus eritematoso sistémico.

4. Ante la existencia de de alguna inmunoglobulina anormalmente elevada, en sangre u orina, de forma monoclonal, solicitaremos un estudio para excluir un mieloma.

5. Una ausencia de respuesta tras siete días de tratamiento con prednisona a dosis de 10-20 mg/día en casos típicos de PMR debería hacernos considerar la posibilidad de un diagnóstico de ACG y en este caso solicitaremos una biopsia de la arteria temporal.

6. Una mala respuesta a las dosis anteriormente citadas y sobre todo un cuadro polimiálgico atípico debería obligarnos a excluir una neoplasia:

Por lo tanto, podemos decir que si bien la PMR presenta unos criterios bastante definidos, no podemos olvidar que puede ser la manifestación de otras muchas y muy diferentes entidades nosológicas. Su sospecha, a la vista de otros datos clínicos y analíticos, puede ser clave para el diagnóstico correcto.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cimmino, MA, Zaccaria, A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18:S9.
2. Chuang, TY, Hunder, GG, Ilstrup, DM, et al. Polymyalgia rheumatica. A 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982; 97:672.
3. Myklebust, G, Gran, JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatic and temporal arteritis: Clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35:1161
4. Gonzalez-Gay M.A, Garcia Porrua C, Salvarini C et al. Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia reumática. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18:755-9
5. Jones JG, Hazelman BL. The prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40:1-5.
6. Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be the same entity. *J Rheumatol.* 1992; 19:270-2.
7. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33:289-93.
8. Healey LA. What's in a name? *J Rheumatol.* 1998;25:5.
9. Bahlas S, Ramos-Reus C, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 1998; 25:99-104.
10. Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, et al. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia reumática. *Clin Rheumatol.* 2006; 25:824-7.
11. Salvarani C, Gabriel S, Hunder GG. Distal extremity swelling with pitting edema in polymyalgia rheumatica. Report of nineteen cases. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:73-80.
12. Olivieri I, Garcia-Porrua C, Padula A, Cantini F, Salvarani C, Gonzalez-Gay MA. Late onset undifferentiated spondyloarthritis presenting with polymyalgia rheumatica features: description of seven cases. *Rheumatol Int.* 2007; 27:927-32.
13. Elkayam O, Paran D, Yaron M, Caspi D. Polymyalgia rheumatica in patients with ankylosing spondylitis: A report of 5 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15:411-4.
14. Maragou M, Siotsiou F, Sfondouris H, Nicolia Z, Vayapoulos G, Dantis P: Late onset systemic lupus erythematosus presenting as polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol.* 1989; 8:91-7.
15. Hopkinson ND, Shawe DJ, Gumpel JM. Polymyositis, not polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50:321-2.
16. González-Gay MA, García-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, Martín J. Giant cell arteritis and polimialgia reumtica. *Drugs.* 2006; 23: 627-49.
17. Narvaez J, Clavaguera MT, Nolla-Sole JM, et al. Lack of association between infection and onset of polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2000; 27: 953-7.
18. Churchill MA, Geaci HJE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med.* 1977; 87:754-9.
19. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Ibañez D, Garcia-Pais MJ: Osteoarticular complications of brucellosis in an Atlantic area of Spain. *J Rheumatol.* 1999; 26:141-5.
20. Salvarini C, Gabriel SE, Gertz MA, Bjornsson J, Li C-Y, Hunder GG. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1621-6.
21. Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 24:231-41
22. Haga, HG, Eide, GE, Brun, J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993; 20:1335.
23. Sidhom, OA, Basalae, M, Sigal, LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med.* 1993; 153:2043.



Ricard Cervera

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona.

CORRESPONDENCIA:

Ricard Cervera. Servei de Malalties Autoimmunes. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Tel. 93.227.5774 / Fax: 93.227 1707
E-mail: rcervera@clinic.ub.es

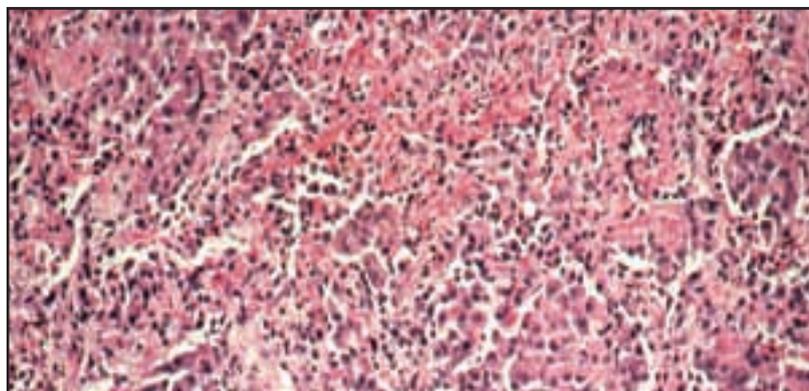
SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO

INTRODUCCIÓN

El término síndrome antifosfolipídico (SAF) "catastrófico" fue empleado por primera vez por Asherson (1) en 1992 para definir una forma grave y rápidamente evolutiva de SAF que conduce a insuficiencia multiorgánica. Actualmente, esta entidad se conoce también con el nombre de "síndrome de Asherson" (2) en honor a este investigador que falleció recientemente. Los pacientes con SAF catastrófico tienen en común: a) evidencia clínica de afectación orgánica múltiple (3 o más órganos); b) evidencia anatomopatológica de la oclusión de múltiples vasos de pequeño calibre (aunque algunos pacientes presentan también trombosis de los vasos de gran calibre; y c) confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), generalmente a títulos elevados (3-4). Aunque representan menos del 1% de todos los pacientes con SAF (5), generalmente se encuentran en una situación médica urgente que requiere un seguimiento clínico exhaustivo (3-4).

Con la finalidad de incluir todos los casos publicados con SAF catastrófico, así como los nuevos casos que se van diagnosticando en todo el mundo, se creó en el año 2000 un registro

Figura 1. Microangiopatía pulmonar responsable de síndrome de distrés respiratorio agudo en un paciente con síndrome antifosfolipídico.



internacional (CAPS Registry), promovido por el European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Actualmente, este registro documenta las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio y terapéuticos de más de 300 pacientes y se puede consultar libremente en Internet (www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

Es esencial, en primer lugar, un alto índice de sospecha clínica ante pacientes con evidencia de oclusión de vasos de pequeño calibre, que afectan múltiple órganos y sistemas. En la conferencia de consenso del año 2002 (6) se propusieron cuatro criterios para

la clasificación del SAF catastrófico (Tabla 1), basados en la experiencia recopilada en el CAPS Registry. En función de dichos criterios, puede considerarse un SAF catastrófico definitivo cuando se cumplen los cuatro criterios y SAF catastrófico probable cuando falta alguno de ellos. Estos criterios fueron posteriormente validados (7).

El diagnóstico puede retrasarse porque, aunque algunas de las manifestaciones suelen ser clínicamente evidentes (por ejemplo, trombosis venosa profunda o infarto de miocardio), otras se presentan con menos claridad (por ejemplo, afectación renal o dolor abdominal inespecífico en casos de isquemia mesentérica o trombosis pancreática). Además, la ausencia de AAF en

el momento de la trombosis puede confundir al clínico. Sin embargo, estos anticuerpos pueden volver a aparecer durante la fase de recuperación o semanas más tarde (8).

Aunque habitualmente el SAF catastrófico puede ser la primera manifestación de la enfermedad (46,4%), los antecedentes previos de SAF primario, LES o una enfermedad vascular oclusiva podrían guiar al médico en el establecimiento del diagnóstico. Según el análisis del CAPS Registry, la afectación renal está presente en el 70,6% de los pacientes con SAF catastrófico, seguida de afectación pulmonar (63,9%) (Figura 1), del sistema nervioso central (62%), cardíaca (51,4%), cutánea (50,2%), hepática (33,3%), intestinal (25,3%) esplénica (18,8) y suprarrenal (12,9%). Puede coexistir afectación de grandes vasos, principalmente trombosis venosa profunda, que estuvo presente en el 23,1% de los pacientes (9).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Aunque el diagnóstico de SAF catastrófico se basa en el cuadro clínico (afectación trombótica multiorgánica), los hallazgos de laboratorio son muy importantes para confirmar la sospecha clínica. En pacientes con alta sospecha de SAF catastrófico, es recomendable realizar las siguientes pruebas de laboratorio.

Hemograma

El hemograma puede mostrar anemia hemolítica y trombocitopenia, habitualmente intensa (<50x10⁹/L). En el caso de trombocitopenia, es recomendable realizar un segundo recuento plaquetario en una muestra con citrato para descartar una “pseudotrombocitopenia” secundaria a la

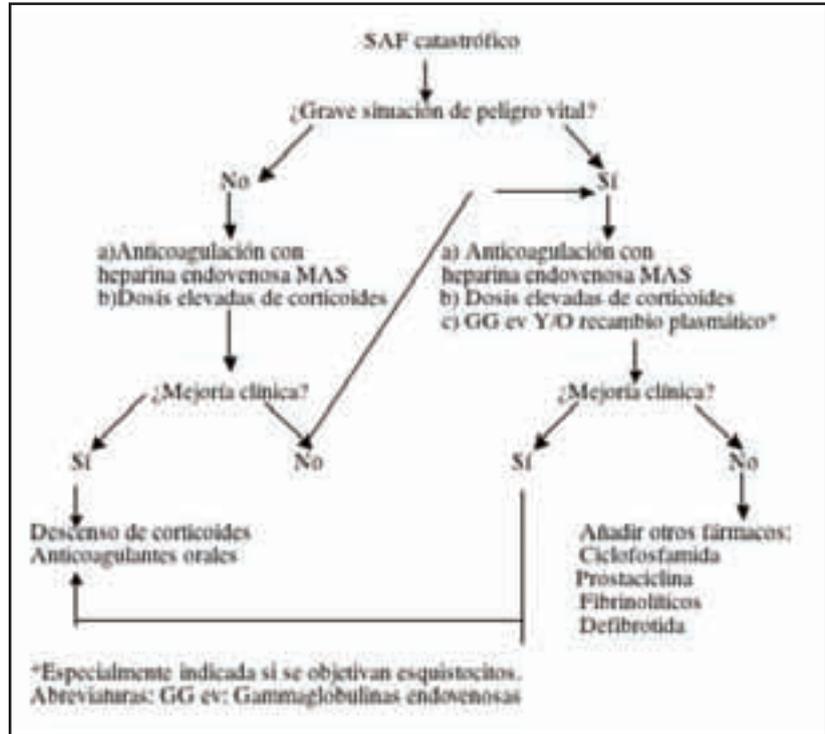


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico.

agregación de ácido tetra-acético de etilenediamina (EDTA).

Pruebas de coagulación

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) puede estar alargado si el paciente tiene anticoagulante lúpico (AL). También debe determinarse el tiempo de dilución del veneno de Russell, particularmente si el TTPA es normal. En algunos casos, existen características serológicas de coagulación intravascular diseminada (CID) (alargamiento del tiempo de protrombina, disminución del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina) (10). En el momento del episodio agudo, los niveles de fibrinógeno pueden ser normales o elevados. Finalmente, el tiempo de trombina generalmente está ligeramente alargado, pero el efecto de la heparina necesita tomarse en cuenta en estos alargamientos del tiempo de trombina.

Examen de sangre periférica

Esta prueba puede revelar un pequeño número de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos), los cuales son característicos de la hemólisis microangiopática (11). En cambio, en los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) los esquistocitos son más abundantes.

Prueba de Coombs

Una prueba de Coombs positiva sugiere la existencia de una hemólisis autoinmune asociada.

Perfil de los anticuerpos antifosfolipídicos

Debe incluir el AL y los anticuerpos anticardiolipina (AAC), de isotipos IgG e IgM, ya que algunos pacientes pueden presentar positividad para solamente una de estas pruebas. Incluso los niveles bajos pueden ser indicativos de este síndrome. Además, un resultado negativo para los AAF se puede observar durante el curso de los

episodios trombóticos, probablemente por su consumo, lo que hace difícil de diagnosticar en el momento del episodio agudo. En estos casos, se debe obtener una nueva muestra durante la fase de mejoría. Muchos laboratorios también realizan pruebas para detectar los anticuerpos contra el cofactor de los AAC (β 2-GPI) (12). Lamentablemente, existen problemas en la estandarización de las técnicas de laboratorio para la detección de los AAF y ello obliga a repetir las determinaciones al menos dos veces para la confirmación de los resultados.

Pruebas inmunológicas

Los anticuerpos antinucleares (AAN) pueden ser positivos en estos pacientes, aunque generalmente a títulos bajos ($< 1/320$). Títulos altos de AAN y anti-DNA se pueden encontrar en pacientes con un LES establecido. Es inhabitual la presencia de anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (ENA) (anti-Ro, anti-La, anti-RNP y anti-Sm).

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta enfermedad se basa en tres pilares fundamentales (9):

1) Tratar cualquier factor desencadenante: Uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche de alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado, extremo cuidado en los pacientes con SAF que deben someterse a una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo, etc.

2) El tratamiento específico del SAF catastrófico dirigido a la eliminación de los AAF, prevenir y tratar los continuos episodios trombóticos (tormenta trombótica) y suprimir el exceso de la "cascada" de citocinas.

3) Medidas de soporte vital. Es necesario instaurar la terapia inten-

Tabla 1. Criterios preliminares para la clasificación de síndrome antifosfolipídico catastrófico.

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos^a
2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana.
3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en por lo menos un órgano o tejido^b.
4. Confirmación de laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina)^c.

SAF catastrófico definitivo:

- Los 4 criterios.

SAF catastrófico probable:

- Los 4 criterios, excepto la afectación de sólo dos órganos, sistemas y/o tejidos.
- Los 4 criterios, excepto la ausencia de confirmación de laboratorio separada al menos 6 semanas debido a la muerte precoz de un paciente al cual no se le habían detectado los anticuerpos antifosfolipídicos antes del episodio catastrófico.
- Presencia de los criterios 1, 2 y 4.
- Presencia de los criterios 1, 3 y 4 y desarrollo del tercer episodio trombótico después de una semana pero antes de un mes, pese a la anticoagulación.

SAF = síndrome antifosfolipídico.

^a Generalmente, evidencia clínica de oclusión vascular, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define como un aumento del 50% de la creatinina plasmática, hipertensión sistémica grave ($> 180/100$ mm Hg) y/o proteinuria (> 500 mg/24 horas).

^b Para la confirmación anatomopatológica deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis.

^c Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación de laboratorio requiere que la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos sea detectada en dos o más ocasiones separadas al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento del accidente trombótico), de acuerdo con los criterios preliminares propuestos para la clasificación del SAF definitivo.

siva en casos que comprometan la vida del paciente. La insuficiencia renal rápidamente progresiva requiere de diálisis, el síndrome de distrés respiratorio agudo generalmente requiere de ventilación asistida de bajo volumen y con presión de inspiración menor a 30 cm. de H₂O y fármacos vasoactivos en caso de un shock cardiogénico. La posición de la cabeza a 45° es importante para evitar el riesgo de

neumonía asociada a ventilación y la administración de inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de los receptores H₂ para evitar las úlceras por estrés. Todas estas medidas juegan un papel esencial en la tasa de supervivencia de los pacientes con SAF catastrófico.

En el análisis descriptivo del CAPS Registry (9), la asociación de anticoagulación (AC) y glucocorticoides (GC) fue el esquema terapéutico más fre-

cuentemente utilizado, seguido por AC, GC, recambio plasmático (RP) y/o gammaglobulinas endovenosas (GG). El mayor índice de recuperación se obtuvo con la combinación de AC, GC, RP (77,8%) seguido por AC, GC, RP y/o GG (69%). El mayor índice de utilización de la terapia combinada basada en GC, AC, RP y/o GG sería la razón fundamental que justifica la reducción de un 20% de la mortalidad después del 2001 (9). Por lo tanto, nuestra recomendación actual para el tratamiento del SAF catastrófico se muestra en el algoritmo descrito en la Fig. 2.

EVOLUCIÓN Y RIESGO DE RECAÍDA

El único estudio que existe acerca de la evolución de los pacientes que sobrevivieron al episodio inicial demostró que el 66% permaneció libre de enfermedad y el 17% desarrolló manifestaciones relacionadas con el SAF durante un período de seguimiento de 6 años, pero ninguno presentó otro episodio compatible con SAF catastrófico (13).

Aunque las recaídas son poco frecuentes, existen ya algunos casos publicados (14). Aplicando la definición propuesta para la PTT y definiendo recurrencia del SAF catastrófico cuando las manifestaciones clínicas o de laboratorio reaparecen después de 30 días de aparente remisión y cumpliendo los criterios propuestos para SAF catastrófico, un total de 18 episodios de recaídas han sido descritos en 8 pacientes. Los principales factores desencadenantes fueron las infecciones y los problemas relacionados con la AC. En general, las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio que presentaron estos pacientes fueron similares a las descritas en la mayor serie publicada de pacientes con SAF

catastrófico (9). Sin embargo, 13 de los 18 episodios cursaron con características biológicas compatibles con anemia hemolítica microangiopática trombótica.

CONCLUSIÓN

El SAF catastrófico constituye una entidad clínica definida, con características epidemiológicas, clínicas y biológicas que lo particularizan y con alta probabilidad de comprometer la vida del paciente, por lo que requiere un cuidado exhaustivo. Por tanto, son esenciales el diagnóstico precoz y el tratamiento enérgico. El tratamiento de elección en los pacientes con esta enfermedad es la combinación de altas dosis de heparina y GC junto a RP y/o GG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:508-12.
2. Piette JC, Cervera R, Levy R, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome - Asherson's syndrome. *Ann Med Intern* 2003; 154: 95-96.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Borcoglu A, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-376.
5. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
6. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: In-

ternational consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.

7. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-1209.
8. Miret C, Cervera R, Reverter JC, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Mollà M, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: Transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 541-544.
9. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J, Asherson RA, for the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2568-2576.
10. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Musuruana J, Bucciarelli S, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 943-946.
11. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, De la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 730-736.
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostas* 2006; 4: 295-306.
13. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-533.
14. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, Yin H, Bucciarelli S, Bosch X, et al. Relapsing antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:366-372.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Enrique de Ramón Garrido.

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

LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) GRAVE ES SUPERIOR CUANDO SE EMPLEAN DOSIS INMUNOABLATIVAS DE CICLOFOSFAMIDA (CF) FRENTE A LA PAUTA NIH

Dussán KB, Magder L, Brodsky RA, et al. *Lupus* 2008;17:1079-85.

Los autores comunican los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) en el que se compararon dos formas de pulsoterapia de CF, dosis inmuoblativas, 50 mg/kg/iv/día/4 días, frente a dosis mensuales, 750 mg/m²/iv/mensual/6 meses y después trimestral/18 meses. Fueron tratados 24 y 27 pacientes, respectivamente, con formas graves de LES (nefritis lúpica [29%], lupus neuropsiquiátrico [45%] y afectación de otros órganos [26%]) y que requirieron CF por primera vez. El resultado primario del ensayo fue la remisión completa (re-

sultados pendientes de publicación). En este estudio se comunican los resultados de CVRS medida con la escala genérica SF-36 (Medical Outcome Study Short-Form 36). Se trata de pacientes con una edad media de 35.3±10.1 años, con un 88% de mujeres, caucásicos (35%), afro-americanos (51%), hispanos (8%) y asiáticos (6%). A los 6 meses, el grupo tratado con dosis inmuoblativas obtuvo mayor mejoría en la puntuación de las dimensiones de salud general y funcionamiento social. A los 18 meses, este grupo también presentó una mayor mejoría en la dimensión papel físico. Al cabo de dos años y medio, ambos grupos habían obtenido una mejoría similar en todas las dimensiones del SF-36 y la información conjunta mostró mejoría con respecto al registro basal en 6 de las 8 dimensiones del SF-36.

COMENTARIOS

La mejoría de la morbi-mortalidad experimentada en las últimas décadas en el LES (Bernastky et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2550) plantea la necesidad de medir los resultados de los tratamientos en términos que tra-

duzcan otros aspectos de la enfermedad, y en especial considerar su evaluación desde la perspectiva del paciente. Este ECCA (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A), ayuda a tomar decisiones en aquellas situaciones en las que el resultado principal del estudio parece similar en ambos grupos de comparación. Si las tasas de remisión no difieren, podemos considerar el empleo de la CF a dosis inmuoblativas, frente a la pulsoterapia NIH, en las formas graves de LES, sobre la base de una mayor sensación de salud general y funcionamiento social, en los primeros meses de tratamiento. Además, ambos grupos mejoraron en 6 dimensiones del SF-36 (función y papel físico, dolor, salud general, función social y papel emocional), lo que permite valorar mejor el resultado del tratamiento con CF en pacientes con formas graves de LES, más allá de las mejoras experimentadas en la actividad o el daño establecido por la enfermedad, que correlacionan mal con la CVRS percibida por el paciente. Aunque el objetivo principal del estudio fue valorar la tasa de remisión con las dos

formas de pulsoterapia y se incluyen pocos pacientes, el seguimiento es suficientemente prolongado como para valorar los resultados del tratamiento. Quedan algunas cuestiones por resolver, la más importante es si dosis menores de CF, tales como las que se emplean en la pauta Euro-lupus (Houssiau et al. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/ard.2008.102533), serían igual de eficaces por lo que se refiere a la tasa de respuesta y superiores en términos de CVRS.

LA ASTENIA SE RELACIONA CON LESIONES CEREBRALES HIPERINTENSAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Harboe E, Greve OJ, Beyer M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:199-201.

La astenia es una de las manifestaciones más frecuentes e incapacitantes del LES y puede presentarse hasta en el 86% de los pacientes (Zonana-Nacach, et al. *Lupus* 2000; 9:101). Aunque hay una cierta relación entre la astenia y la actividad de la enfermedad, otros muchos factores (sociodemográficos, de conducta, psicológicos y sociales) son los principales implicados. Los autores de este artículo evalúan una base somática, frente a la puramente psicológica, y alternativa a otros marcadores biológicos de actividad, para la astenia del LES. Las lesiones hiperintensas en T2 de la sustancia blanca cerebral (LHSBC), detectables con resonancia magnética nuclear (RMN), representan cambios bioquímicos del tejido cerebral, se presentan con frecuencia en el LES y se asocian

con deterioro cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple. Este estudio de corte transversal incluyó 62 pacientes con LES no seleccionados y 62 sujetos sanos, apareados por edad y sexo (nivel de evidencia, 4; grado de recomendación, C). La astenia se midió con la escala "Fatigue Severity Scale" (FSS) y una escala analógica visual (EAV). Las LHSBC se evaluaron con la escala semicuantitativa de Scheltens (validada con anterioridad). Se observó mayor puntuación de astenia y de LHSBC en los pacientes con LES que en los sujetos normales. La edad avanzada también determinó mayor astenia. Entre los pacientes, la puntuación VAS de astenia se asoció con una mayor puntuación LHSBC. En el análisis de subgrupos, los pacientes sin depresión (n=40), evaluada con la escala "Beck Depression Inventory" (BDI), mantenía la relación con la LHSBC (p=0.035), lo que no sucedió en el caso de los pacientes deprimidos. El análisis multivariante mostró que el nivel de hemoglobina, y las puntuaciones BDI y LHSBC, son las variables determinantes de la astenia medida con EAV (R² = 0.44), y solo la BDI se relacionó con la astenia en la escala FSS (R² = 0.38).

COMENTARIOS

Hay que interpretar estos resultados con precaución. El 85% de los pacientes no tomaban medicación, por lo que muchos de ellos estaban en situación quiescente (mediana de SLEDAI = 2.0; rango = 0-12.0), con escaso daño establecido (mediana de SSLIC = 2.0; rango = 0-11.0). Además, sabemos que los estudios de corte transversal están expuestos a muchos sesgos de selección y clasificación. No se indica si las escalas de medición fueran aplicadas o analizadas de

forma enmascarada por parte de los evaluadores, por lo que puede haber sesgos de clasificación al cuantificar una manifestación tan subjetiva como la astenia. La medición de la LHSBC con la escala de Scheltens, para estimar la carga lesional, sí que fue enmascarada para el radiólogo, y la fiabilidad inter e intra-evaluador fue de buena a excelente. En resumen, este estudio puede proporcionar una base somática para una de las manifestaciones más "subjetivas", pero también más frecuente del LES. La veracidad de esta relación puede confirmarse con estudios de seguimiento y podría llevarnos a tratar a los pacientes lúpicos con astenia con fármacos (antiinflamatorios, inmunosupresores, antiagregantes-anticoagulantes), más que con otras terapias.

EL ACIDO MICOFENÓLICO (AMP) Y LA CICLOFOSFAMIDA (CF) EN PULSOS SON IGUAL DE EFICACES Y SEGUROS PARA EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE REMISIÓN EN LA NEFRITIS LÚPICA (NL) GRAVE

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.

Aspreva Pharmaceuticals publicó recientemente "on line" los resultados del ensayo clínico ALMS (*J Am Soc Nephrol* doi: 10.1681/ASN.2008101028), y ahora ha aparecido la publicación definitiva. Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, no enmascarado, multinacional, multiétnico, en el que se comparan la eficacia y seguridad

dad del micofenolato de mofetilo (MMF) frente a la CF para el tratamiento de las formas graves de NL en inducción de remisión. Los detalles del diseño de este ensayo se han publicado con anterioridad (Sinclair A, et al. *Lupus* 2007;16:972) y figuran al final de la publicación. Los criterios de selección incluyeron, edad, de 12 a 75 años, diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios revisados de la ACR y datos en la biopsia renal de NL (clases III-V). El estudio ALMS comprende también una segunda fase de mantenimiento, en la que se han incluido aquellos pacientes que alcanzaron la remisión renal o una respuesta completa al finalizar la fase de inducción. Durante este periodo, 185 pacientes recibieron MMF oral, a dosis de 3 gramos/día y otros 185 se trataron con 6 pulsos de CF iv, a dosis de 750 mg/m², el primer pulso, y luego 500-1.000 mg/m²/4 semanas, ajustando esta dosis en función de

los controles hematológicos, durante 6 meses, como tratamiento de inducción de remisión. Todos recibieron prednisona, o dosis equivalente de otro glucocorticoide, empezando por 60 mg/día y con reducciones cada 2 semanas. El resultado final del análisis por intención de tratar (los resultados del análisis por protocolo fueron similares) muestra que la respuesta renal al MMF (56.2%) no es superior a la de la CF iv (53.0%) en la inducción de remisión de la NL. Los resultados fueron significativos para la interacción de la variable grupo de tratamiento con etnia y grupo de tratamiento y región geográfica (beneficio significativo del MMF en sujetos de raza negra y origen hispánico). Los resultados secundarios también fueron similares en ambos grupos, así como los efectos adversos. Hubo 9 fallecimientos en el grupo MMF (7 por infección) y 5 en el de CF, lo que no fue significativo.

COMENTARIOS

Este ensayo clínico (nivel de evidencia, 1b; grado de recomendación, A), que pretendía demostrar una diferencia del 15% entre los dos fármacos, nos indica que el MMF y la CF iv pueden ser similares en la inducción de remisión de las formas graves de NL. Puede ser que en aquellos grupos étnicos (negros, hispanos), en los que la NL tiene peor evolución, se obtenga un mayor porcentaje de remisiones con el MMF. Con independencia de que el MMF no haya sido aprobado para su uso en la NL, podemos utilizarlo como “uso compasivo” y por tanto, como comenta F. Houssiau (*Lupus* 2008;17:426-30) en una reciente revisión, el clínico debe valorar aspectos tales como, posibilidades de gestación, coste, cumplimiento, calidad de vida, a la hora de decidirse por una de las dos alternativas.

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales. Servicio de Reumatología.

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

NIVEL DE ACTIVIDAD, REMISIÓN Y RESPUESTA EN ARTRITIS REUMATOIDE: INTERPRETACIÓN DE DIVERSOS ÍNDICES DE CRITERIOS EN UNA COHORTE OBSERVACIONAL EN TRATAMIENTO CON ANTI- TNF

Gulfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Apr 23;10(1):41

Los índices de actividad en la AR, tales como Disease Activity Score en 28 articulaciones (DAS28), el Simple Disease Index (SDAI) y el Clinical Disease Activity Index (CDAI), con sus respectivos valores de baja actividad (LDA) y re-

misión (no actividad) son herramientas útiles en la práctica habitual. Sin embargo, han sido validados para su aplicación en ensayos clínicos donde los pacientes cumplen unos criterios de inclusión estrictos y no siempre reflejan una situación en la vida real. La respuesta al tratamiento significa mejoría entre dos momentos

en el tiempo debido a alguna intervención. En el contexto de un ensayo clínico, donde se compara la eficacia de un tratamiento según diseño, la respuesta es la medida de desenlace de elección. La eficacia de un tratamiento se mide como la proporción de pacientes que cumplen con un determinado criterio de respuesta. Aún así, las respuestas individuales dependen del criterio seleccionado según un grupo de referencia.

El objetivo de este estudio fue conocer la aplicación y comparación de los índices de actividad y criterios de respuesta en una cohorte de pacientes del sur de Suecia con AR definida, y que habían recibido su primer tratamiento con cualquier anti-TNF. El período de estudio fue desde 1999-2006, se evaluaron de forma basal y a los 3 meses. El protocolo de seguimiento incluía: recuento articular (dolorosas e inflamadas) sobre 28 articulaciones, escala analógica visual (VAS) para el dolor y valoración global del paciente y del médico, VSG y PCR. Se calcularon DAS28, SDAI, CDAI basal y a los 3 meses. Los pacientes fueron evaluados con diferentes criterios de respuesta, independientemente del grado de actividad obtenido en cada valoración. Se calculó el grado de acuerdo en los mismos pacientes, aplicando diferentes criterios. El grado de acuerdo se midió según valor de κ ($\kappa > 0.8$: acuerdo perfecto; 0.61-0.8 acuerdo importante; 0.41-0.6 moderado; 0.2-0.4 aceptable; 0 acuerdo probable). Los resultados de este estudio destacan 1789 pacientes

seleccionados, de éstos 1258 tenían recogidos los datos a los 3 meses y estaban ausentes en 531. En la evaluación basal 95% tenían actividad alta/intermedia independiente al criterio usado. A los 3 meses, 12-19% pacientes tenían actividad alta, 39-46% moderada y 38-49% baja actividad dependiendo del criterio. Según DAS28, 23% alcanzaron remisión mientras que 8% estaban en remisión según SDAI y CDAI. El grado de acuerdo en la lectura basal fue de moderado-importante ($\kappa > 0.5$). A los 3 meses, la remisión obtuvo mejor acuerdo entre SDAI y CDAI ($\kappa=0.91$), mientras que con DAS28 fue moderada ($\kappa=0.40-0.47$). En conclusión, el valor y la interpretación de los diferentes criterios de respuesta en la AR, muestran un grado de acuerdo importante, excepto en la remisión. El mejor acuerdo se observa entre SDAI y CDAI. En la práctica diaria es difícil interpretar el acuerdo entre diferentes criterios sobre un paciente individual.

COMENTARIOS

Los nuevos tratamientos en la AR necesitan una medida objetiva de actividad y respuesta clínica. En el momento actual, los criterios de actividad miden el efecto en función de variables compuestas, ponderables en diferente medida y difícilmente comparables entre sí. Otras variables de gran importancia como enfermedad de larga duración, enfermedad erosiva, corticoterapia prolongada, número de tratamientos previos, etc. deben ser consideradas en la respuesta esperada en práctica clínica habitual.

EXPLORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE PROCEDENTES DE PRÁCTICA MULTIDISCIPLINAR DE UN MEDIO URBANO

Ledwich LJ, Clarke K. J Clin Rheumatol. 2009 Mar;15(2):61-4.

El tratamiento prolongado con glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. El riesgo de fractura está incrementado de 2-4 veces y más de un 25% de pacientes de estos pacientes sufren fracturas osteoporóticas. La pérdida ósea es dosis y tiempo dependiente y ocurre con mayor rapidez en los primeros 6-12 meses de iniciar la terapia con glucocorticoides. El riesgo de fractura disminuye al interrumpir el tratamiento pero nunca se recuperan los valores basales. Los mecanismos implicados en la osteoporosis por corticoides son múltiples, por un lado disminuye la formación ósea por inhibición de osteoblastos e inducción de apoptosis. Por otro, aumentan la reabsorción ósea al favorecer la expresión de RANK-L que es un receptor que activa la osteoclastogénesis. Otro mecanismo es interfiriendo en la absorción intestinal de calcio y reabsorción renal, lo que provoca hiperparatiroidismo secundario. Los pacientes con AR tienen una mayor predisposición a la osteoporosis, incluso aquellos que no han recibido corticoterapia. Se ha observado que los marcadores de reabsorción ósea están incrementados en

AR activa y se asocian con una disminución de la función física. Desde el año 1996 existen guías y recomendaciones de sociedades científicas para la prevención de la osteoporosis por corticoides así como la monitorización del tratamiento con DMO semestral. Varios estudios han evaluado la prevención y grado de adherencia al tratamiento, aunque el impacto ha sido bajo, sí que hay una tendencia y sensibilización cada vez mayor en la prevención de la osteoporosis por corticoides.

Se comenta este estudio de pacientes con AR y en tratamiento con glucocorticoides en una zona urbana de EEUU (Pittsburg, Pensilvania). La procedencia de los pacientes era de consultas externas de medicina interna y reumatología, y se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas en un período entre 2002-2007. De un total de 428 revisadas, sólo 136 cumplían los requisitos para entrar en el estudio y la documentación mínima para el mismo (duración de corticoterapia, dosis, DMO calciterapia y vit. D, bifosfonatos, THS). Entre los resultados destacan: 73 pacientes (53,7%) habían recibido corticoterapia prolongada (≥ 6 meses), sólo en 27 pacientes se realizó DMO basal y de este grupo el 70.4% tenían algún grado de pérdida de masa ósea, osteopenia en 55.6% y osteoporosis en 14.8%. Del total de pacientes que habían recibido altas dosis de corticoides, sólo 18 recibieron tratamiento con bifosfonatos o THS y calcio más vit. D, y de éstos 7 pacientes (38.9%) el tratamiento estaba basado en las recomendaciones publicadas. En 6 pacientes no se tomó ninguna medida de tratamiento. En conclusión y según los resultados de este estudio,

menos de un 40% de pacientes con AR y corticoterapia prolongada habían sido diagnosticados y tratados según las guías vigentes.

COMENTARIOS

Diferentes estudios revelan que menos de 50% de pacientes que han recibido corticoterapia prolongada (≤ 6 meses) son explorados para evaluar osteoporosis secundaria y tomar alguna medida de intervención terapéutica. En concreto en la AR y como manifestación extraarticular con una alta prevalencia y morbilidad, la osteoporosis puede afectar a un 70% de pacientes lo que incrementa el riesgo de fracturas y un empeoramiento en la calidad de vida de estos pacientes.

DISLIPEMIA, ESTATINAS Y ARTRITIS REUMATOIDE

Nurmohamed MT, Dijkmans BA. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr;68(4):453-5

El aumento de la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (CV) en la artritis reumatoide (AR) está asociada a varios factores, entre los que destaca el status inflamatorio y factores de riesgo tradicionales como la dislipemia. En los últimos años, las citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6) están implicadas en un mayor riesgo proaterogénico que, junto a otros mecanismos de resistencia a la insulina, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad, favorecen el riesgo de enfermedad CV en pacientes con AR.

La dislipemia en AR se asocia de forma inversa a la actividad de la enfermedad, así una actividad alta está ligada a niveles bajos de colesterol, incluido HDL colesterol lo que conlleva

un mayor índice aterogénico. En modelos experimentales, se ha observado la capacidad de la apolipoproteína A-I (apo A-I), que es la parte proteínica de HDL-colesterol, para inhibir la respuesta inflamatoria. Parece que apo A-I dificulta la unión de linfocitos T a monocitos y bloquea la producción de TNF α y IL1. Por otro lado, HDL-colesterol inhibe la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales (VCAM-1) y molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) en células humanas estimuladas por TNF α . La aterogénesis se inicia cuando lipoproteínas de baja densidad (LDL) colesterol infiltran la pared arterial y es oxidada de forma reactiva (ox-LDL colesterol). Esta nueva molécula libera fosfolípidos que activan a las células endoteliales y de esta forma las células espumosas favorecen el depósito de ácidos grasos. El HDL-colesterol desempeña una función anti-aterogénica al evitar la oxidación de LDL-colesterol, además de inhibir la expresión de moléculas de adhesión y su papel de reserva en el transporte de colesterol. Este HDL-colesterol antiinflamatorio debe ser distinguido del otro denominado HDL-colesterol proinflamatorio que carece de las mencionadas propiedades.

Dado que existe evidencia entre lípidos e inflamación, es interesante investigar el efecto de la modulación con agentes hipolipemiantes, sobre todo estatinas, en estados inflamatorios. Es sabido que determinadas estatinas incrementan el HDL-colesterol y apo I a través de la regulación de la síntesis de apo A-I, tanto in vitro como in vivo. Como consecuencia, este mecanismo podría modular el proceso inflamatorio. Otro efecto descrito es el potente efecto de las estatinas sobre el hueso, favoreciendo inhibidores de la osteo-

clastogénesis y resultando protector de osteoporosis. Este fenómeno sugiere la utilidad potencial de las estatinas en prevenir la pérdida ósea periarticular en la AR al suprimir la reabsorción ósea inducida por la inflamación. Estas observaciones han llevado al desarrollo de algunos estudios clínicos con simvastatina y atorvastatina en diferentes poblaciones de pacientes con AR y se ha observado una mejoría de actividad de la enfermedad a los 6 meses de hasta en un 50% de los ca-

sos. Los estudios realizados hasta la fecha actual revelan resultados que abren nuevos horizontes de investigación, por un lado la asociación entre hiperlipidemia y el desarrollo de AR y por otro, papel protector de las estatinas para el desarrollo de AR en pacientes con hiperlipidemia.

COMENTARIOS

La dislipemia en el contexto de una enfermedad inflamatoria crónica, como la AR, tiene un papel predictivo

de actividad clínica y se relaciona con un mayor riesgo proaterogénico en pacientes con enfermedad activa o mal control terapéutico. En los últimos 10 años, con el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, en especial, anticitocinas (anti TNF, IL-1, IL6) implicadas en la dislipemia, la morbilidad por enfermedad cardiovascular podría disminuir el riesgo actual (4 veces mayor que la población general) y con ello mejorar la supervivencia de estos pacientes.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO



María Teresa Camps García.

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

MANIFESTACIONES RENALES DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

David D'Cruz. *Current Rheumatology Reports* 2009, 11:52-60

En este artículo el autor revisa el diagnóstico y tratamiento de las principales manifestaciones del síndrome antifosfolípido (SAF), haciendo hincapié en las manifestaciones renales. Es importante resaltar estas manifestaciones, ya que frecuentemente son omitidas, debido a que la mayoría de las veces se consideran secundarias a otras alteraciones coexistentes, fundamentalmente a la nefritis lúpica.

Hay buena evidencia de que la nefropatía asociada al SAF es una entidad distinta, con hallazgos clí-

nicos e histológicos característicos. La nefropatía asociada al SAF puede ser debida a fenómenos tromboticos en la arteria o la vena renal, pero la microangiopatía trombotica, con lesiones glomerulares y compromiso de la membrana basal, parece ser la patognomónica. Todas estas manifestaciones suelen ser agudas, pero pueden desarrollar aéreas focales de fibrosis o atrofas y producir insuficiencia renal crónica dependiendo del grado de extensión.

La HTA junto a la proteinuria (media en rango nefrótico) son los hallazgos clínicos más comunes de la nefropatía asociada al SAF. Estudios recientes también han confirmado la importancia de la livedo reticularis como marcador clínico de este sín-

drome que se suele asociar a HTA.

En los pacientes con SAF que presenten HTA y proteinuria es obligado descartar afectación renal, realizando sedimento orina, proteinuria de 24 horas, filtrado glomerular, eco-doppler renal y/o angio-RNM, estas últimas para descartar fundamentalmente hipertensión reno vascular. En caso de que los estudios de imagen no nos ayuden al diagnóstico, es necesario la realización de biopsia renal para descartar la existencia de una microangiopatía trombotica.

Los autores hacen hincapié en el papel pronóstico de los aPL. Los pacientes con SAF deben ser cuidadosamente monitorizados para el desarrollo de enfermedad renal y los pacientes con nefritis lúpica que desarrollen

datos adicionales de nefropatía asociada al SAF, deben ser considerados para tratamiento anticoagulante asociado al inmunosupresor para conservar la función renal. Aunque la anticoagulación es el tratamiento principal de las manifestaciones renales asociadas al SAF, el control de la HTA y de los factores de riesgo tradicionales de Framingham, son de gran importancia para reducir el riesgo de insuficiencia renal terminal en estos pacientes.

COMENTARIO

Me ha parecido de interés este artículo por destacar la importancia de estas manifestaciones que quizás sean las menos descritas en el SAF.

Como esquema y conclusión, debemos tener en mente que la HTA asociada a proteinuria en un paciente con SAF nos obliga a descartar nefropatía asociada. Por otro lado, en los pacientes con nefropatía lúpica que presenten datos de nefropatía SAF asociada, hay que asociar tratamiento anticoagulante al tratamiento inmunosupresor.

Aunque no está descrito en este artículo, me parece de interés referir que hay publicados casos de pacientes con SAF, que no presentan ninguna enfermedad autoinmune subyacente, y en los que la nefropatía asociada no era la de trombosis vascular sino la de glomerulonefritis (GN). Fakhouri et al, revisa 29 biopsias de pacientes con SAF y en 9 encuentra diferentes clases de GN. Tres tenían GN membranosa, 3 glomeruloesclerosis segmentaria focal, 2 nefropatía mesangial C3 y 1 glomerulonefritis paucimune. En estos casos los autores aconsejan asociación de tratamiento inmunosupresor al tratamiento anticoagulante (Fakhouri F, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with

antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1205-11)

FILTRO DE CAVA INFERIOR EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Eyal Zifman MD, Pnina Rotman-Pikielny MD, Tatiana Berlin MD and Yair Levy MD. *Semin Arthritis Rheum* (Available online 18 April 2008).

Como es conocido, el síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por una alta prevalencia de fenómenos tromboembólicos (especialmente la embolia de pulmón), y por la recurrencia de estos fenómenos a pesar del tratamiento anticoagulante. En tales casos, y en pacientes no SAF, hay estudios que consideran la colocación de filtro de cava inferior (FCI) para evitar la propagación de nuevos trombos distales hacia los vasos pulmonares. Hasta el momento se desconoce si esta técnica puede ser beneficiosa en los pacientes con SAF. En este trabajo, los autores se plantean la utilidad del filtro de cava inferior en estos pacientes. Para ello evalúan de forma retrospectiva a 10 pacientes con SAF, quienes a pesar de estar bien anticoagulados (INR: 2,2-3,5), presentaban fenómenos tromboembólicos recurrentes. El diagnóstico de SAF se hizo siguiendo los criterios de Sapporo y todos los pacientes estaban anticoagulados en rango de INR entre 2-4 durante los 12 meses previos a la maniobra. Durante el periodo de seguimiento (media de 51,6 meses), solo uno presentó embolismo pulmonar, a los 4 años de la colocación del FCI y a pesar de estar bien anticoagulado (INR 2,6); murieron 5 pacientes, dos de forma súbita, de causa incierta, no pudiéndose excluir la embolia de

pulmón como causa de la muerte; los tres restantes murieron por causas no relacionadas al SAF ni con la colocación del FCI (neoplasia, bacteriemia y sepsis por estafilococo después de 1 y 2 años del procedimiento). Los 5 pacientes restantes seguían vivos varios años después de la inserción del FCI. Considerando por tanto la baja incidencia de nuevos fenómenos tromboembólicos (1 solo paciente con EP documentado) tras la colocación de FCI, los autores concluyen que dicha maniobra puede jugar un papel profiláctico en los pacientes con SAF.

COMENTARIO

A pesar de que el estudio es retrospectivo y representa una serie de pocos casos, me ha parecido de interés, pues hasta el momento lo único que conocemos sobre el tema, son opiniones extraídas de casos aislados y que, por otro lado, son contrarias al uso de filtros de cava en estos pacientes, por la alta incidencia de trombosis del filtro, de trombosis pulmonar in situ, de recurrencias tromboembólicas y de infecciones secundarias al filtro de cava. En este artículo, los autores se muestran optimistas en cuanto a sus resultados sobre la utilidad del filtro de cava en estos pacientes. En mi opinión, los resultados de estos casos me siguen planteando la duda sobre la eficacia, ya que de los 10 pacientes, 5 murieron, 2 de muerte súbita (probable embolia de pulmón) y dos de los tres restantes murieron de infección, sin poder descartarse que su origen fuera el filtro. Por lo tanto, la inserción de filtro de cava en pacientes con SAF sigue siendo muy debatida y todo ello nos obliga a diseñar estudios prospectivos que incluyan mayor número de pacientes, para intentar dar respuesta a este interesante tema.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno. Raquel Ríos Fernández.

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

RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA Y PULMONAR DE LA ESCLERODERMIA

Daoussis, D.Liossis, S. N. Tsamandas, A. C. et al. *Rheumatology (Oxford) Advance Access published May 15, 2009*

Hay varias evidencias a favor de la participación de los linfocitos B en la patogenia de la ES, procedentes tanto de la experimentación animal como de estudios en humanos. Las células B procedentes de la piel en un modelo murino de ES mostraron una hiperactividad crónica. Los linfocitos B de pacientes con ES muestran una sobreexpresión de CD19 y están, igualmente, activados crónicamente, al tiempo que parecen jugar un papel importante en la neumopatía intersticial asociada a la enfermedad. Por otra parte, la administración de anti-CD20 en modelos murinos, es capaz de suprimir la fibrosis cutánea. De igual modo, en la enfermedad injerto contra huésped crónica, que comparte similitudes con la ES, la administración de RTX parece acompañarse de efectos beneficiosos. Con estos fundamentos, y los resultados de algunos casos aislados y series de casos publicados en la literatura, los

autores realizaron un ensayo abierto, aleatorizado, en pacientes afectados de ES difusa. Incluyeron 14 pacientes que cumplían los siguientes criterios: a) presencia de anti-Scl-70, b) afectación intersticial detectada por pruebas de función respiratoria, TACAR o ambas, y c) tratamiento estable durante los 12 meses previos. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a seguir el tratamiento que tenían, solo (n=6), o asociado a RTX (n=8), administrado según el protocolo del linfoma en dos ocasiones separadas 6 meses. Se evaluaron cambios en la función pulmonar a los 6 meses y al año del inicio del tratamiento, en la histología cutánea, en el grado de fibrosis pulmonar, en una escala de valoración funcional global (HAQ) y en tres marcadores de daño endotelial (E-selectina, VCAM, ICAM-1), así como en los niveles de ET-1. Al cabo de 48 semanas de seguimiento hubo una mejoría significativa en la CVF y la DLCO en el grupo de RTX, que ganó un 10,25% y un 19,46%, respectivamente, mientras que el grupo control perdió un 5,04% y un 7,5%. La mejoría ya estuvo presente a las 24 semanas. El grado de fibrosis pulmonar no se modificó en el grupo de RTX y empeoró discretamente en el control. Hubo

una mejoría significativa en la afectación cutánea evaluada clínicamente, pero no en la valorada histológicamente. El estado funcional global mejoró significativamente en el grupo tratado con RTX, que también mostró una tendencia a la disminución en los tres marcadores de daño endotelial analizados y en la ET-1. Como efecto adverso, solo un enfermo tratado con RTX presentó una infección respiratoria. Los autores llaman la atención sobre sus hallazgos tan estimulantes. No obstante destacan que, aunque no fuera significativo, los controles tenían menos tiempo de evolución de la enfermedad y mejores parámetros pulmonares que los tratados con RTX. La falta de concordancia entre las pruebas de función y las de imagen pensaron que pudiera ser debido al poco tiempo de seguimiento o a las limitaciones de la técnica de evaluación de fibrosis.

COMENTARIOS

A pesar de sus limitaciones: diferentes tiempos de evolución de la enfermedad, diferentes tratamientos asociados, tanto en los casos como en los controles, y el escaso número de pacientes, fundamentalmente, los resultados de este estudio son alentadores y, como los autores indican,

debería dar lugar a la puesta en marcha de ensayos clínicos multicéntricos que permitieran aclarar el papel exacto de RTX en el tratamiento de esta patología, y especialmente de la afectación pulmonar que, hoy por hoy, tiene tan mala respuesta a los tratamientos al uso.

TRASPLANTE DE PULMÓN EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA. UNA OPCIÓN QUE NO PUEDE RECHAZARSE DE ANTEMANO

Shitrit D, Amital A, Peled N, et al. Clin Transplant 2009; 23: 178-83

El trasplante (Tx) de pulmón en pacientes con ES es un tema controvertido. En nuestra Comunidad Autónoma, p.ej., es motivo para desestimarlos. Sin embargo, las cosas no están tan claras. Los autores de este artículo revisaron su propia experiencia y la encontrada en la literatura publicada en inglés. Encontraron un total de 54 pacientes sometidos a trasplante pulmonar a causa de su enfermedad, en el periodo de tiempo analizado (1986-06). La edad media de los pacientes fue 47,1 años; el 59,3% fueron mujeres. Solo había datos prequirúrgicos de 24 pacientes, de los cuales 22 (92%) tenían fibrosis pulmonar (FP) y 17 (71%) hipertensión pulmonar (HP). En el 69% se realizó trasplante de un solo pulmón. Los pacientes con ES tuvieron una supervivencia a los 2 y 5 años del 72% y 55%, respectivamente, datos similares a los obtenidos en otras patologías. Las infecciones y las tasas de rechazo también

fueron similares a las encontradas en otros pacientes. Las infecciones y el fracaso del trasplante fueron las dos principales causas de muerte.

Los autores revisan las que consideran principales indicaciones para el Tx pulmonar en pacientes con ES:

- 1) Enfermedad pulmonar avanzada (CVF y DLCO < 40%)
 - 2) Ausencia de HP grave (PAPm < 45 mmHg)
 - 3) Aclaramiento de creatinina > 50 mL/min
 - 4) Ausencia de afectación cutánea extensa
 - 5) Ausencia de reflujo gastroesofágico grave con aspiración
 - 6) Ausencia de derrame pericárdico importante
 - 7) Ausencia de trastornos de la conducción importantes (bradicardia sintomática, taquicardia auricular y ventricular)
 - 8) Ausencia de afectación grave de intestino delgado, gastroparesia o afectación colorrectal como pseudobstrucción, diverticulitis y perforación
- Sobre el reflujo gastro-esofágico, los autores recomiendan hacer una cuidadosa evaluación prequirúrgica ya que la dismotilidad grave, con aspiración, es una contraindicación absoluta para el Tx. El ventrículo derecho tiende a recuperar su tamaño y función después del trasplante. Por lo tanto, la disfunción ventricular derecha no sería una contraindicación para el TX. No obstante, los pacientes con fibrosis miocárdica y disfunción del ventrículo izquierdo no son subsidiarios de Tx de pulmón aunque sí son candidatos a trasplante de corazón-pulmón.

COMENTARIOS

El presente estudio deja claro que los pacientes con ES son candidatos

a Tx de pulmón y que, si los pacientes se seleccionan cuidadosamente, este tiene un curso similar al observado en otros grupos de pacientes y, por tanto, nuestros enfermos con ES no deben ser privados de esta opción terapéutica.

LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL EN LA ESCLERODERMIA: MÁS PRECOZ DE LO QUE SE CREE

Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Chest online May 8, 2009

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), se considera una complicación tardía de la ES sistémica, fundamentalmente de la forma limitada (ELI), con una mortalidad, a los 3 años del diagnóstico, de aproximadamente el 50%. En este estudio, los autores se plantearon analizar las características de un subgrupo de pacientes que desarrollaron una HAP precoz. Para ello, analizaron las historias clínicas de 78 pacientes afectados de ES y diagnosticados de HAP de forma consecutiva. Definieron HAP tardía cuando se presentó >5 años después del diagnóstico de ES (primer síntoma diferente al Raynaud). La HAP apareció 6,3 ± 6,6 años después del diagnóstico de ES. No obstante, 43 pacientes (55,1%), desarrollaron la HAP en los primeros 5 años de la enfermedad. Este grupo, en conjunto, fue de mayor edad al inicio de la enfermedad. No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad de instauración de la HAP, o en la forma de ES (limitada vs difusa; anticentró-

mero vs anti-Scl-70). Los pacientes con una HAP precoz tuvieron un inicio más grave, con un índice cardiaco menor ($2,4 \pm 0,6$ vs $2,8 \pm 0,6$ L/min/m²) y mayores resistencias pulmonares ($1,708 \pm 777$ vs $1,341 \pm 530$ dyn·sec/cm⁵/m²). La mortalidad a los 3 y 5 años fue comparable entre los subgrupos. Las variables relacionadas con una menor supervivencia fueron: una clase funcional IV en el momento del diagnóstico, y una DLCO <35%. Cuando la PAPm fue <32mmHg, la supervivencia a los 2 años fue del 100%, y del 62% si la PAPm ≥ 32 mmHg. Los autores concluyen que el cribado de HAP debe hacerse anualmente, tras el diag-

nóstico de la enfermedad en todos los pacientes con ES, independientemente de que se trate de una forma difusa o limitada. Al mismo tiempo, llaman la atención sobre la relación entre una DLCO baja y el desarrollo de HAP, ya que ningún paciente con HAP tenía una DLCO normal. Como curiosidad decir que 3/78 pacientes tenían una HAP de esfuerzo.

COMENTARIOS

En los últimos años van cayendo varios mitos en relación con la HAP asociada a la ES. El primero fue que se trata de una complicación exclusiva de la ES, y que en la ESd solo aparecía cuando había fibrosis

pulmonar. Hoy en día ya está fuera de toda duda que la HAP es una complicación de ambas formas de ES, tanto difusa como limitada. Ahora, este trabajo, nos llama la atención sobre el tiempo de aparición de la complicación. Si se confirman estos hallazgos, un porcentaje significativo de pacientes la desarrollarían en los primeros años de evolución de la enfermedad. Como quiera que el pronóstico parece mejor en pacientes en los que el tratamiento se inicia de forma precoz, la recomendación que nos hacen los autores de iniciar el cribado de HAP, con carácter anual, una vez establecido el diagnóstico de ES, parece muy razonable.

VASCULITIS SISTÉMICAS



José-Luis Callejas Rubio.

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

ASPERGILLOSIS PULMONAR INVASIVA EN PACIENTES CON VASCULITIS ANCA-POSITIVOS: "CUIDADO CON LOS CHAMPIÑONES"

Su T, Li HC, Chen M, Gao L, et al. J Clin Rheumatol 2009;15

El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API) en pacientes con vasculitis asociada a ANCA

(VAA), y valorar el significado clínico del tratamiento precoz.

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico de VAA en el período comprendido entre 2002 y 2007. Para el diagnóstico de API, y sus niveles de probabilidad, se utilizaron los criterios del Grupo de Estudio de Micosis en Hematología y Oncología del la Organización Europea para el Tratamiento del Cáncer. El criterio de inclusión fue la demostración microbiológica o histológica

de *Aspergillus* sp obtenida de muestras de esputo o lavado bronquio-alveolar (BAL). Se recogieron datos clínicos, hallazgos en la TAC, tratamiento antifúngico utilizado y pronóstico. Para medir la actividad de la vasculitis utilizaron BVAS.

Se incluyen un total de 157 pacientes diagnosticados de VAA; en 7 pacientes (2 Wegener y 5 PAM) hubo evidencia microbiológica de infección por *Aspergillus*, 5 de los cuales tenían antecedentes de patología respiratoria crónica

(EPOC, fibrosis o bronquiectasias). Todos los pacientes tenían afectación pulmonar por la vasculitis con tos, expectoración y hemoptisis, apreciándose en la TAC hemorragia pulmonar difusa o infiltrados. Seis pacientes estaban en hemodiálisis por fallo renal agudo. EL BVAS medio fue de 17,6. Dada la situación clínica de los pacientes se habían administrado pulsos de 6-MP, sin que hubiesen aparecido citopenias.

La API se diagnosticó, de media, a las 3 semanas (2-13) de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor, manifestándose clínicamente como exacerbación de la fiebre y hemoptisis. En seis casos se aisló de las muestras respiratorias *Aspergillus fumigatus* y en uno *Aspergillus flavus*. El signo típico en la TAC de "condensación con cavitación" se observó en 3 pacientes; otros hallazgos radiológicos fueron: lesiones nodulares, condensación parcheada y nuevos infiltrados. No se observó signo del halo ni de la semiluna. A pesar del tratamiento antifúngico, cuatro pacientes fallecieron de fracaso multiorgánico; este grupo era de mayor edad (73 vs 62 años), tenía mayor prevalencia de patología respiratoria crónica, y el intervalo entre el inicio del tratamiento con glucocorticosteroides y el desarrollo de la API fue menor (6,1 vs 7,3 semanas)

Los autores concluyen que los pacientes con VAA en tratamiento inmunosupresor son susceptibles a presentar una infección *Aspergillus* y que debería ponerse una especial atención en los pacientes de mayor edad y en los que presentan antecedentes de patología pulmonar previa

COMENTARIOS

Yo, de este artículo, me quedaría con varios mensajes: 1) Ojo con las infecciones fúngicas en nuestros pacientes; 2) ojo que clínicamente son iguales a una recidiva pulmonar; 3) ojo con la interpretación de la TAC; y 4) ojo que la mortalidad es muy elevada a pesar del tratamiento.

In memoriam de un paciente de nuestra Unidad con una PAM, que murió de una API a pesar del tratamiento antifúngico, y que coincidió clínicamente con una recidiva pulmonar de su vasculitis con positividad de ANCA.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON WEGENER: NO SÓLO DEBEMOS PREOCUPARNOS DEL PULMÓN Y DEL RIÑÓN: LAS CORONARIAS TAMBIÉN IMPORTAN

Faurshou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ, Thomsen BS, Dreter L, Baslund B. *Arthritis Rheum* 2009;60:1187-92

El objetivo principal de este estudio fue investigar si existe un aumento de riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW). Como objetivo secundario se intentaron identificar los factores de riesgo relacionados con su desarrollo.

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en el período comprendido entre 1997 y 2003, de la cohorte danesa de pacientes diagnosticados de GW. Se comparó la hospitalización por manifestaciones clínicas

atribuibles a cardiopatía isquémica después de que el diagnóstico de la vasculitis hubiese sido realizado con respecto a la esperada para el mismo segmento de población. Dividieron los diagnósticos en 3 grupos: infarto agudo de miocardio (IAM), angina y otros diagnósticos asociados a cardiopatía isquémica. Si el paciente presentaba alguna de estas categorías previas al diagnóstico de la vasculitis, este evento no era contabilizado, pero sí podía ser incluido en cualquiera de los otros 2 subgrupos durante el seguimiento.

En total se incluyeron 294 pacientes (46,8% de mujeres), con una edad media de 59 años y un tiempo medio de seguimiento de 8,4 años. Se observó un incremento global del riesgo de cardiopatía isquémica. Este incremento fue debido fundamentalmente a un exceso en el grupo de IAM (ratio observada/esperada de 2,5) y en el grupo de otras patologías asociadas (ratio observada/esperada de 1,9). El riesgo de IAM fue significativamente mayor en los primeros 5 años desde el diagnóstico, con una ratio de 3,6, apareciendo casi la mitad de los casos en los primeros 15 meses del seguimiento. Además, los pacientes presentaron 2,2 veces más riesgo de eventos cardiovasculares asociados a cardiopatía isquémica tardíos (>10 años desde el diagnóstico). Una edad al diagnóstico >50 años, el sexo masculino, y una dosis acumulada de ciclofosfamida de más de 36 gramos, se asociaron de forma significativa con la aparición de cardiopatía isquémica.

Se concluye, por tanto, que existe un incremento en la aparición de IAM en los pacientes con

GW y que este incremento es precoz, en los primeros años desde el diagnóstico. Aunque los mecanismos etiopatogénicos responsables de este incremento se escapan a las características del estudio, los autores hipotetizan con un posible papel de la vasculitis necrotizante de los vasos cardíacos, el uso de altas dosis de corticoides en el tratamiento inicial de la vasculitis y un posible efecto sinérgico entre los mediadores de aterogénesis, debidos a la enfermedad inflamatoria, y los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

COMENTARIOS

A pesar de todos los problemas metodológicos que tienen este tipo de estudios, las conclusiones vienen a refrendar la percepción del aumento de riesgo cardiovascular en general en los pacientes con vasculitis. Un control estricto de los factores de riesgo y, posiblemente, añadir antiagregación en los primeros meses tras el diagnóstico, probablemente podría disminuir el riesgo de desarrollo de complicaciones isquémicas.

PET PARA VALORAR LA ACTIVIDAD DE LA ARTERITIS DE TAKAYASU. “EN BUSCA DEL ARCA PERDIDA”

Aranud L, Haroche J, Malek Z et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:1193-200

Partiendo de la base de que la valoración de la actividad de la arteritis de Takayasu (AT) es muy difícil, debido a la ausencia de correlación entre los datos clínicos y

los reactantes de fase aguda, y entre las pruebas de imagen y los parámetros clínicos y analíticos, y del hecho de que la mitad de los pacientes en remisión tengan datos de actividad histológica, los autores diseñan este trabajo.

El objetivo fundamental fue determinar el valor de la tomografía con emisión de positrones con 18-F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en el estudio de la actividad de la AT, comparando los hallazgos del FDG-PET con datos clínicos, parámetros biológicos e imágenes de angio-resonancia magnética nuclear (angio-RMN)

Es un estudio retrospectivo de 40 FDG-PET de 28 pacientes que cumplían criterios ACR de AT; en 8 pacientes se realizó FDG-PET durante el seguimiento de su enfermedad. El 70% de los estudios se realizaron cuando los pacientes estaban ya en tratamiento inmunosupresor. El FDG-PET fue considerado positivo cuando se observaba un incremento en la captación vascular, clasificándose en 4 subgrupos dependiendo del grado de captación relacionado con la captación hepática (0: no captación; 1: captación inferior a hígado; 2: captación similar a hígado; y 3: captación mayor que en hígado). Desde un punto de vista clínico la actividad de la vasculitis fue definida por los criterios NIH (presencia de síntomas generales y/o nuevo o empeoramiento de alguna manifestación isquémica vascular: claudicación, disminución a ausencia de pulsos, soplo vascular, carotidina o presión arterial asimétrica). Como parámetros biológicos utilizaron la determinación de VSG y PCR, con puntos de corte par la positividad de $> 20\text{mm en }1\text{h}^{\text{a}}$ y 10mg/L respectiva-

mente. Finalmente, desde el punto de vista de la angio-RMN, la AT se consideró que estaba activa si se observaba engrosamiento de la pared vascular $> 3\text{mm}$ y/o captación de contraste en secuencia T1 y/o edema de la pared vascular en secuencia T2.

La AT se consideró que estaba clínicamente activa en 13/40 (32,5%) de los pacientes en el momento de la realización del FDG-PET. El 34,4% de los pacientes tenían elevación de la VSG y el 33,3% de la PCR. El 85,2% presentaban captación en la angio-RMN con gadolinio; el 92,6% engrosamiento y el 70% edema de la pared; de tal forma que el 92,6% de los pacientes se consideró que estaban radiológicamente activos. No se observó una correlación significativa entre el FDG-PET y los reactantes de fase aguda, ni entre el FDG-PET con los hallazgos de la angio-RMN. Aunque sin alcanzar significación estadística, hubo una tendencia a una asociación entre la actividad clínica y el estudio semicuantitativo del PET ($p: 0,08$).

Los autores concluyen en que el FDG-PET podría ser una herramienta más en la evaluación de la actividad de la AT

COMENTARIOS

En este artículo los autores ponen de manifiesto, una vez más, el “lío” que hay para determinar si la AT está activa o no. Pienso que la inclusión de pacientes que ya seguían tratamiento con corticoides u otros IS (70%) con un porcentaje bajo de pacientes que clínicamente estaban activos (32,5%), dificulta aún más la interpretación de los resultados

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín.

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

ENFERMEDAD DE NEURO-BEHÇET: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, Y TRATAMIENTO

Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204

La afección neurológica es una de las causas más serias de morbilidad a largo plazo en la Enfermedad de Behçet (EB). Su frecuencia es muy variable, se ha estimado en un 9,4%. El NeuroBehçet (NB) es 2,8 veces más frecuente en varones. Suele iniciarse a los 20-40 años y es muy poco frecuente por encima de los 50. Las manifestaciones neurológicas habitualmente se presentan de 3 a 6 años después de la aparición de los síntomas sistémicos, aunque podrían coincidir o preceder a éstos. En el NB se acepta generalmente dos tipos de afectación neurológica: la parenquimatosa y la no parenquimatosa y se clasifica en resumen como sigue: SNC:

Parenquimatosa:

- Tallo encéfalo.
- Difusa ("brainstem plus").
- Medula espinal.
- Cerebral.
- Asintomático ("silente").

No-parenquimatosa:

- Trombosis venosa cerebral: hipertensión intracraneal.

- Aneurisma Intracraneal.
- Aneurisma/disección extracraneal. SN periférico:
- Neuropatía periférica y mono neuritis múltiple.
- Miopatía y miositis

Otros síndromes infrecuentes:

- Síndrome meníngeo agudo.
- Seudo-Tumor cerebral.
- Síntomas psiquiátricos.
- Neuropatía óptica.

La cefalea es un síntoma frecuente en la EB pero si no va acompañada de otro síntoma-signo neurológico o anomalía en la neuroimagen o en el LCR, no es clasificada como NB.

El diagnóstico de NB es clínico y por exclusión de otros procesos; lo apoyaría el hallazgo en la RMN cerebral de lesiones-atrofia en la región superior del troncoencéfalo, que pueden extenderse al tálamo y a los ganglios basales. En el LCR, la elevación de la IL-6 se asocia a brotes recurrentes y enfermedad progresiva.

Lo más característico del NB en su forma parenquimatosa es la meningoencefalitis (75% de los casos); frecuentemente se asocia a exacerbación de los síntomas sistémicos. Menos frecuentes son los síndromes derivados de otras localizaciones. El NB no parenquimatosa incluye estructuras vasculares

del SNC. La trombosis venosa cerebral se da en el 18% de los casos. Los hallazgos clínicos son usualmente síntomas y signos de hipertensión craneal. También se ha descrito la denominada forma overlap: formas mixtas parenquimatosa y no parenquimatosa.

El NB en edad pediátrica no es muy diferente al de los adultos; sin embargo, la trombosis venosa cerebral y la hipertensión intracraneal es más frecuente en niños que en adultos, así como la miositis necrotizante.

La mayoría de los estudios de tratamiento en NB son retrospectivos. No hay ensayos controlados en ningún aspecto del NB. Lo que sí existe son consensos entre neurólogos con experiencia en la enfermedad.

En esta revisión, el autor describe su planteamiento terapéutico, usando glucocorticosteroides para el primer ataque, monitorizando estrechamente al paciente. Da inmunosupresores (IS) si la enfermedad sistémica lo requiere o si ocurre un segundo ataque (a menos que haya una lenta respuesta al tratamiento o si la enfermedad tiene claramente una forma agresiva). Como IS utiliza azatioprina, micofenolato de mofetilo, o metotrexate. También recomienda antagonistas del

TNF en las formas graves, en las que respondan mal a los glucocorticosteroides, o en la recaída no prevenida por la inmunosupresión habitual. En estudios de casos y controles, se ha encontrado que la ciclosporina A, usada en el tratamiento de la uveítis, aumenta el riesgo de NB parenquimatoso, por lo que no se recomienda su uso en el NB.

Los pacientes con mielitis transversa no responden bien, y no se sabe si merece la pena recurrir precozmente a inmunosupresión IV o a agentes biológicos. La evidencia sugiere que el metotrexate oral puede enlentecer la velocidad de progresión neurológica en asociación con una reducción de IL-6 en el LCR.

En el NB no parenquimatoso, la recomendación actual es usar la anticoagulación combinada con la inmunosupresión.

COMENTARIOS

Este resumen es una invitación a la lectura del original, donde podemos encontrar la mayoría de nuestras propias incertidumbres y sentimientos acompañados en ellas.

ANGIOGRAFIA CON FLUORESCENCIA Y AGUDEZA VISUAL EN UVEITIS ACTIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET

Hyeong Gon Yu, Moon Jung Kim, Frederick Sewoong Oh. Ocular Immunology & Inflammation Online Publication Date: 01 February 2009

La intención de este estudio fue evaluar la asociación del impacto

de varias características de la angiografía con fluoresceína, en la agudeza visual, e identificar los factores de riesgo angiográficos para una pobre visión y pérdida visual, durante el tratamiento inmunomodulador con azatioprina, ciclosporina y glucocorticosteroides, en pacientes con uveítis por Enfermedad de Behçet (EB). Para ello realizan una revisión retrospectiva de informes médicos de 146 pacientes con EB que fueron seguidos regularmente en la clínica de Uveítis del Hospital Universitario Nacional de Seúl, durante un mínimo de 2 años; aquellos con uveítis posterior se sometieron a angiografía por fluoresceína (AF). Las lecturas angiográficas que se incluyeron fueron: la fuga del disco, la neovascularización (grave y profusa fuga peripapilar, con vasos anormales tanto en la fase precoz como tardía), la fuga macular difusa, el edema macular cistoide (en la fase tardía), la isquemia capilar periférica, la isquemia macular, el defecto de la ventana macular y la fuga vascular difusa. Finalmente se seleccionaron 93 ojos de 69 pacientes y encontraron que:

1) Los hallazgos angiográficos más frecuentes fueron la fuga vascular difusa (73.4%), la fuga macular difusa (66%) y la fuga del disco (52.7%).

2) En los resultados del análisis de regresión logística multivariante observaron que la neovascularización del disco y el defecto de la ventana macular en la AF, estaban asociados significativamente con una pobre agudeza visual ($\leq 20/200$).

3) La isquemia macular estaba asociada significativamente con el

riesgo de pérdida visual ($\leq 20/200$) en 48 meses post-tratamiento.

4) La agudeza visual media en todos los ojos disminuyó significativamente durante el seguimiento (media de 21.49 ± 13.41 meses).

5) La probabilidad de pérdida visual ($\leq 20/200$) en 48 meses post-tratamiento fue de $15.2 \pm 4.4\%$.

6) La tasa de recurrencia y la presencia de isquemia macular en la AF estuvo significativamente asociado con el riesgo de pérdida visual.

7) La agudeza visual fue peor en los ojos en los que la AF detectaba fuga vascular difusa, isquemia capilar periférica, isquemia macular y defectos de ventana. La atrofia retiniana, los exudados retinianos, la hemorragia y la degeneración coroideo-retiniana, pueden formar un defecto de ventana. Estos hallazgos en la AF, se identificaron en los ojos con un proceso crónico e irreversible, y que pueden no responder a tratamiento inmunosupresor.

Concluyendo: la angiografía con fluoresceína nos puede ayudar a predecir el pronóstico visual en los pacientes con panuveítis por EB.

COMENTARIOS

Además de constatar que la AF es una herramienta diagnóstica útil en el proceso diagnóstico de la uveítis en la EB, aporta un valor añadido más en el difícil seguimiento de estos enfermos para poder conseguir tomar las decisiones más adecuadas en tiempo real y frenar la pérdida visual con un tratamiento inmunosupresor lo más ajustado a cada ojo.

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.

PREVALENCIA, GRAVEDAD Y FACTORES PREDICTORES DE FATIGA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Segal B, Thomas W, Rogers T, et al. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (12): 1780-7

La prevalencia de fatiga en la población general es de un 20% (en el 70% casos asociada a algún trastorno psiquiátrico). En los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) es aún más frecuente, siendo una de las principales manifestaciones extraglandulares. Sin embargo, se desconoce qué factores determinan su aparición ni su intensidad.

Los autores de este estudio transversal partieron de la hipótesis de que la depresión, el dolor y el "helplessness" o desamparo (estado psicológico por el cual el paciente piensa que nada de lo que haga pueda modificar sus síntomas) pueden contribuir a la gravedad de la fatiga en los pacientes con SS. El objetivo principal fue investigar la relación entre la gravedad de la fatiga y variables conductuales, cognitivas y clínicas en pacientes con SS primario, así como identificar qué aspectos físi-

cos y mentales pudieran contribuir a la fatiga.

Incluyeron 94 pacientes con criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo para SS primario y recogieron variables sociodemográficas, físicas y autoinmunes (autoanticuerpos, biopsia salival en el 73% pacientes). Emplearon escalas analógicas visuales para conocer el grado de dolor y fatiga, así como instrumentos validados para determinar la gravedad de la fatiga (FFS) y su patrón (P-FFS), la depresión (CES-D) y el grado de desamparo.

El 67% de los pacientes presentaron fatiga ($FSS \geq 4$). El 32% de los pacientes tenían depresión ($CES-D \geq 16$). Los autores encontraron que los pacientes que tenían depresión presentaban más fatiga, pero la mayoría de los pacientes fatigados (59%) no tenía depresión. No pudiendo establecer una relación causal entre ambas variables. Los análisis multivariados mostraron que la depresión, el dolor y el desamparo fueron variables predictoras de fatiga en pacientes con SS. El mecanismo por el que se produce esa relación no está claro.

No se encontraron relaciones significativas entre la gravedad de

la fatiga y la gravedad de la enfermedad o los parámetros inmunológicos, de modo similar a lo descrito por otros autores.

COMENTARIOS

Este artículo destaca la relevancia del enfoque multidisciplinar en las enfermedades autoinmunes y, en concreto, en el SS. La fatiga, definida como el cansancio intenso y prolongado es muy frecuente entre los pacientes con enfermedades autoinmunes y este trabajo muestra que los factores psicológicos son determinantes de la fatiga en los pacientes con SS, aunque éstos sólo pueden explicar en parte la variabilidad en su severidad. Sin embargo, los aspectos más "físicos", como la gravedad de la enfermedad o las características inmunológicas no están claramente relacionados con la fatiga. En este estudio aparece un concepto importante y menos estudiado, el desamparo, que adquiere especial relevancia en la medida en que la fatiga en el SS, como en otras enfermedades autoinmunes, puede estar relacionada con la percepción por parte del paciente de una menor capacidad para afrontar su enfermedad crónica.

Si bien no se ha analizado, es posible que la calidad de vida (CV), concepto que aúna variables

psicológicas y físicas, sea menor en los pacientes con más fatiga. Proporcionar CV a estos enfermos debe ser un objetivo del afrontamiento terapéutico. En este sentido, varios estudios han mostrado la eficacia de terapias de tipo cognitivo en otras patologías (por ej. LES). Sería interesante plantear un estudio bien diseñado sobre el tratamiento de las variables psicológicas implicadas en pacientes con SS y fatiga.

INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN. PREVALENCIA Y SIGNIFICACIÓN CLÍNICA EN 603 PACIENTES

Marcos M, Álvarez F, Brito-Zerón P, Bove A, Pérez-De-Lis M, Díaz-Lagares C, Sánchez-Tapias JM, Ramos-Casals M. Chronic hepatitis B virus infection in Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical significance in 603 patients. *Autoimmun Rev* doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.2007

El objetivo de este estudio fue doble: 1) establecer la prevalencia de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) en una serie de 603 pacientes con síndrome de Sjögren (SS), y 2) determinar las características clínicas de este subgrupo de pacientes. Todos ellos fueron diagnosticados de SS de forma consecutiva entre 1993 y 2008, según los criterios del European Community Study Group. De los 603, 86 tenían, además, una infección crónica por virus de

la hepatitis C (VHC). El protocolo de estudio incluyó: a) presencia de manifestaciones extraglandulares (artritis, vasculitis, fenómeno de Raynaud (FR), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), enfermedad renal, pancreatitis, neuropatía periférica (NP), craneal o del sistema nervioso central), b) serología para VHB (en caso de positividad para HBsAg se determinó HBsAc IgM e IgG y HBeAc), c) pruebas de autoinmunidad y d) presencia de afectación hepática definida por elevación de enzimas hepáticas (GOT/GPT/GPT >40 UI/L y/o colestasis), signos clínicos o ecográficos de hepatopatía, descompensación hepática o biopsia hepática transcutánica compatible.

Cinco pacientes (0.83%; mujeres: hombres 4:1; edad media 65 años (rango 31-89 años) fueron HBsAg positivo. Todos ellos presentaron xerostomía, xeroftalmía, y pruebas oculares alteradas. Ninguno tuvo coinfección por VHC. La afectación articular estuvo presente en todos los casos, 2 tuvieron FR y EPI y 1 NP. En cuanto a las pruebas de autoinmunidad, el factor reumatoide (FR) estuvo presente en el 80% de los pacientes, ANA en el 60%, antiRo/SS-A en el 40% y anti-La/SS-B en el 20%. Sólo 2 pacientes tuvieron aumento de los enzimas hepáticos y ninguno presentó manifestaciones clínicas de enfermedad hepática o descompensación hepática.

Los autores concluyeron que la relación patogénica entre VHB y autoinmunidad no es bien conocida pues por un lado se sabe que la infección puede desencadenar enfermedades autoinmunes y, por

otro, podría proteger frente a la aparición de las mismas debido a un mecanismo de competición antigénica o "down-regulation" de respuesta alérgica o autoinmune.

COMENTARIOS

La infección crónica por VHC es una de las principales causas de afectación hepática en los pacientes con SS, siendo su prevalencia superior al 10% (14% en este estudio). Además, recientes trabajos experimentales, virológicos y clínicos han puesto de manifiesto la estrecha relación entre el SS y el VHC. El alto grado de linfotropismo y sialotropismo que muestra este virus podría desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, la infección por VHB no parece desempeñar un papel importante como causa de afectación hepática en los pacientes con SS, ya que sólo el 0.8% de los pacientes con SS presentaron infección crónica por este virus, prevalencia similar a la observada en la población general española (0.7%). Por otro lado, los pacientes con infección crónica por VHB presentaron algunas características clínicas e inmunológicas diferentes a las de los pacientes que no la tuvieron, como una mayor afectación articular, una mayor presencia de FR o una menor prevalencia de algunas características inmunológicas típicamente descritas en los pacientes con SS con infección por VHC, como la hipocomplementemia o la crioglobulinemia, aunque estos resultados deben tomarse con precaución, debido al pequeño número de casos de SS infectados con VHB.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS



Francisco J. García Hernández.

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

AVANCES EN LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS AUTOANTICUERPOS EN LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. *Curr Opin Rheumatol* 20: 675-680 y Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. *Curr Opin Rheumatol* 19:523-529.

Dentro del espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas hay perfiles clínico-serológicos específicos, con los que se vinculan los diferentes autoanticuerpos específicos de miositis (AEM) con un cuadro clínico característico: anticuerpos anti-aminoacil-tRNA sintetasa (ARS) con un cuadro que combina fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, neumopatía intersticial y miositis y que se conoce como síndrome anti-sintetasa; anticuerpos anti-SRP con miositis necrotizante grave resistente con afectación cardíaca; y anticuerpos anti-Mi2 con dermatomiositis de curso favorable. Los AEM se dirigen contra proteínas intracelulares que participan en procesos clave de la actividad celular. Estos autores revisan los datos más recientes sobre nuevos AEM, su autoantígeno correspondiente, su correlación clínica y su potencial papel patogénico.

Probablemente, la novedad más importante es la identificación de

nuevos AEM tanto en la miositis asociada a cáncer como en la dermatomiositis amioipática e hipomioipática, más recientemente agrupadas bajo la denominación dermatomiositis clínicamente amioipática (CADM). Los pacientes con CADM pueden desarrollar neumonía intersticial, a veces aguda y grave. Estos anticuerpos son importantes, pues la negatividad para AEM era una de las características previas de estas formas clínicas de miopatía inflamatoria idiopática.

El anticuerpo anti-SAE (*small ubiquitin-like modifier activating enzyme*) es específico de dermatomiositis. El fenotipo clínico se caracteriza por afectación cutánea extensa, con desarrollo de miositis grave unos meses más tarde. Puede cursar con disfagia. La neumopatía es muy infrecuente en este contexto. Su prevalencia está en torno al 8 % de pacientes con dermatomiositis. Su positividad, por tanto, puede ser un marcador pronóstico importante en pacientes con presentación inicial como DM amioipática.

El anticuerpo anti-p155/140 se asocia tanto a dermatomiositis del adulto como juvenil (positivo en aproximadamente el 25 % en este último caso). Los pacientes cursan con una enfermedad cutánea más grave y extensa, con mayor frecuencia del signo de la V y del chal. Este anticuerpo es

también más frecuente en la miositis asociada a cáncer (OR: 23.2, con valor predictivo negativo elevado para la asociación a cáncer). Estos datos resaltan su valor potencial en la práctica clínica. El antígeno diana se ha identificado recientemente como el factor intermediario transcripcional 1-gamma (TIF1- γ), una proteína nuclear implicada en la transcripción génica.

Se ha descrito un anticuerpo asociado a CADM, el anti-CADM-140. Se dirige frente a una proteína de 140 kDa que reacciona fuertemente con células del epitelio alveolar, lo que sugiere su participación en la inducción de daño alveolar inmune-mediado. Ésto explicaría la elevada frecuencia de neumonitis aguda grave asociada. Se ha identificado una segunda diana, de peso molecular similar, en la DM juvenil, denominada MJ. Es una proteína diferente, presente en la matriz nuclear y denominada NXP-2. Este anticuerpo se ha identificado en el 23% de pacientes con dermatomiositis juvenil.

La comprensión de la función de estos autoantígenos, la interacción con los autoanticuerpos correspondientes y su relación con el inicio, la expresión y la evolución de la enfermedad proporcionarán datos nuevos sobre las vías patogénicas. A partir de ellos, podrán extraerse ideas para su abordaje terapéutico.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Angeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE FETOS CON BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO AUTOINMUNE SEGUIDO EN EL ESTUDIO INTERVALO PR Y EVALUACION DE LA DEXAMETASONA (PRIDE)

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. *Am J Cardio* 2009;103:1102-6.

Estudio multicéntrico para evaluar prospectivamente la eficacia de la Dexametasona (DEX) en fetos expuestos al anticuerpo anti-Ro, diagnosticados de varios grados de bloqueo cardiaco congénito (BCC). Se incluyeron 40 mujeres embarazadas con anti-Ro de 33 centros de Estados Unidos. El estudio no fué randomizado (DEX vs placebo), por dificultades técnicas. La decisión, pues, de tratar con DEX fué hecha por el médico.

Se incluyeron 40 fetos con BCC de 40 mujeres con anti-Ro y/o anti-La. Cuatro de estas mujeres habían tenido hijos previos con BCC y 5 hijos con rash lúpico neonatal.

30 Mujeres eligieron tomar DEX y 10 mujeres no. La dosis de

DEX fué de 4 mg/día con una media acumulativa de 257 ± 185 mg. La mediana del diagnóstico fué a la 22 semanas.

De los 30 fetos expuestos a DEX, 6 murieron (20%). 22 Fetos presentaban un bloqueo cardiaco de 3º grado y éste no revirtió. De los 6 Fetos con bloqueo de 2º grado, 1 progresó a 3º grado y murió, 3 permanecieron con bloqueo de 2º grado y 2 revirtieron a ritmo sinusal in útero pero uno de ellos progresó tras el nacimiento a 2º grado. 2 Fetos presentaron bloqueo de 1º grado. Estos últimos revirtieron a ritmo sinusal después de 7 días de tratamiento con DEX.

En los 10 fetos no tratados, hubo 9 con bloqueo completo y 1 con bloqueo de 1º grado. Ninguno murió. En el grupo de DEX, se produjo más prematuridad y bajo peso.

COMENTARIOS

Este estudio confirma la irreversibilidad del bloqueo de 3º grado y la progresión de 2º a 3º grado a pesar de la Dexametasona.

Se han publicado varios casos que apuntan a un papel beneficioso del tratamiento con Dexametasona para revertir el BCC de 1º y 2º grado. En estos casos, habría que tener en

cuenta los posibles beneficios, con los efectos secundarios de esta medicación, como la prematuridad y el bajo peso al nacimiento.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y ASPIRINA PARA LAS PERDIDAS RECURRENTE DEL EMBARAZO: RESULTADOS DEL ENSAYO RANDOMIZADO, CONTROLADO HEPASA

Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.

Ensayo clínico randomizado y controlado, con el objetivo de comprobar si el tratamiento con HBPM más AAS, aumenta las tasas de nacimientos en mujeres con pérdidas recurrentes del embarazo y autoanticuerpos, comparado con AAS sola. El objetivo secundario fué comparar los efectos adversos y la incidencia de pérdida ósea en los dos grupos.

Se incluyeron mujeres de 18 a 44 años con una historia de ≥ 2 pérdidas del embarazo menores de 32 semanas y presencia de al menos uno de los siguientes: ANA, anticuerpos an-

tifosfolípidos (aPL) o una trombofilia no hereditaria. Se excluyeron los pacientes con un evento tromboembólico previo.

Se incluyeron 88 pacientes, 43 mujeres recibieron AAS y 45 HBPM+AAS. No hubo diferencias entre los grupos, en cuanto a características demográficas, historia obstétrica o perfil de laboratorio. Presentaban aPL, 20 pacientes en el grupo de AAS y 22 pacientes en el grupo HBPM+AAS.

No se observaron diferencias significativas en la evolución del embarazo. No se produjeron eventos tromboembólicos maternos. El ensayo se interrumpió tras 4 años cuando se comprobó que no había diferencias entre los 2 grupos. En el grupo HBPM+AAS, el 77.8% de las muje-

res tuvieron recién nacidos vivos frente al 79.1% en el grupo AAS. No hubo correlación entre el número de pérdidas fetales o abortos previos ni con los aPL y la evolución del embarazo. No hubo diferencias en la densidad ósea a nivel de cadera y columna. Concluyen que el tratamiento con HBPM+AAS no confiere un mayor beneficio que la AAS sola.

COMENTARIOS

Los autores concluyen, que para las mujeres con abortos o pérdidas fetales con aPL y sin antecedentes de trombosis, no hay evidencia que recomiende la trombopprofilaxis durante el embarazo. Sin embargo, si no atenemos a los criterios de inclusión de este estudio, podemos observar que menos de la mitad de las pacien-

tes incluidas en cada grupo, cumpliría criterios de Síndrome Antifosfolípido. Los autores incluyen mujeres con más de 2 abortos o pérdidas fetales, por lo que algunas de ellas no cumplirían los criterios de clasificación del SAF. Tampoco los niveles de anticuerpos anticardiolipina son los que se recomiendan en los criterios.

En principio, los investigadores solo pensaban incluir pacientes con aPL, pero la muestra era muy pequeña para alcanzar diferencias estadísticas, por lo que se incluyeron pacientes con otras trombofilias o con ANA positivos.

En mi opinión, el estudio no es concluyente para el tratamiento de pacientes con Síndrome Antifosfolípido, debido al bajo número de pacientes incluidas.

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.

METOTREXATO: UNA OPCIÓN PARA PREVENIR LA RECURRENCIA DE LA UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA

Muñoz-Fernández S., García-Aparicio A.M., Hidalgo M.V., Platero M., Schlincker A., Bascones M.L. et. al. Eye. Published online 8 August 2008

Estudio prospectivo, abierto y longitudinal, que evalúa la eficacia del metotrexato en la prevención de la recurrencia de la uveítis anterior aguda durante un año de seguimiento. Se incluyeron un total de nueve pacientes con

uveítis, con tres o más episodios de uveítis anterior aguda en el año anterior, o alguna recurrencia en los tres meses previos antes de comenzar el ensayo. Se excluyeron pacientes con uveítis de origen infeccioso, síndrome mascarada y pacientes con contraindicación al metotrexato. Los criterios de respuesta se definieron como ausencia de síntomas y presencia de una exploración oftalmológica normal. Se comparó el número de brotes de uveítis en cada paciente durante el año de tratamiento con metotrexato, con el número de brotes que presentaron los mismos pacientes durante el año pre-

vio al comienzo del tratamiento. La media de recurrencias durante el año previo al tratamiento fue de 3,4 (DS: 0,52), con una reducción significativa ($p=0.011$) durante el año con tratamiento (media de 0,89 [DS 1,17]).

COMENTARIOS

A pesar de la demostrada eficacia de la sulfasalacina para reducir los brotes de uveítis anterior aguda idiopática o relacionada a espondiloartritis, los autores se plantean estudiar si el Metotrexato también podría ser útil para ello. Este fármaco presenta una posología más cómo-

da para el paciente, debido a su administración en una sola dosis a la semana, y además tiene una alta efectividad. Para el conocimiento de los autores, no existen estudios anteriores en los que el metotrexato haya sido empleado prospectivamente para prevenir las recurrencias de la uveítis anterior aguda. Los resultados del estudio demuestran que tras el comienzo de tratamiento con metotrexato, el número de recurrencias se redujo significativamente. De los nueve pacientes incluidos, sólo uno no respondió, tres redujeron el número de recurrencias y los cinco pacientes restantes no tuvieron ningún brote durante el año de tratamiento. No aparecieron efectos secundarios durante este período. A pesar de que artículos recientes demuestran que los anticuerpos anti-TNF son útiles en el control de la incidencia de la uveítis anterior aguda en pacientes con espondilitis anquilosante, el alto coste de estos agentes farmacológicos, y sus posibles efectos secundarios, hacen que no esté justificado su empleo como primera línea de tratamiento en estos pacientes. En conclusión, los resultados demuestran que el metotrexato parece disminuir el número de recurrencias de uveítis anterior aguda. Para confirmar estos resultados preliminares, son necesarios ensayos clínicos controlados.

RANIBIZUMAB PARA EL EDEMA MACULAR REFRACTARIO LIGADO A UVEÍTIS

Nisha R. A., Kevin C.H., Salena M. L. *American Journal of Ophthalmology*. Mayo 2009.

Se trata de un estudio de serie de casos, prospectivo, no comparativo, que evalúa el efecto de inyecciones intravítreas de Ranibizumab en pacientes con uveítis controlada y edema macular cistoide, refractario a tratamiento con glucocorticoides orales y locales. En el estudio se incluyeron siete pacientes, en los que tras fracaso con tratamiento corticoideo, se administró una inyección intravítrea mensual de ranibizumab durante tres meses, seguido de reinyección en los casos en los que fue necesario. El primer objetivo era cuantificar el cambio medio producido en la mejor agudeza visual (AV) corregida desde el inicio hasta los tres meses, y el segundo, cuantificar el cambio medio en el grosor retiniano central por tomografía óptica de coherencia (OCT). También se evaluaron los resultados a los seis meses. A los tres meses, la agudeza visual de los seis pacientes que completaron el estudio había mejorado 13 letras (2,5 líneas), y el grosor macular medio, medido por OCT, había disminuido 357 micras. Aunque la mayor parte de los pacientes requirió reinyecciones, el beneficio se mantuvo a los seis meses. No hubo efectos adversos oculares ni sistémicos relevantes.

COMENTARIOS

Los autores niegan haber encontrado estudios previos del uso comparativo del Ranibizumab para el tratamiento del edema macular asociado a la uveítis en PubMed. Los resultados de esta serie de casos son muy prometedores, al tratarse de casos con larga evolución (AV estable en los seis meses anteriores al comienzo del estudio) y refractarios al tratamiento con glucocorti-

costeroides. La recuperación espontánea del edema macular cistoide uveítico es extremadamente poco probable, particularmente cuando es de larga evolución. La inflamación crónica intraocular se relaciona con un aumento en la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo el VEGF, que teóricamente produciría una disrupción en la barrera hemato-retiniana, produciéndose, de forma secundaria, relleno de líquido desde los vasos retinianos, y así, edema macular. El edema macular mantenido puede producir daño en los fotorreceptores y/o isquemia macular, lo cual puede llevar a una pérdida de AV permanente. Los resultados del estudio demuestran que la mejoría anatómica (medida con OCT) se correlaciona con un incremento de la AV. Más aún, la mejoría en la AV fue mayor que la lograda tras inyecciones intravítreas de glucocorticoides, y que la encontrada en los ensayos con Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Además, en comparación con las inyecciones de Triamcinolona, las de Ranibizumab producen menor progresión de cataratas y glaucoma. Complicaciones potenciales de inyecciones intravítreas repetidas serían: endoftalmitis, desgarros en la retina y traumatismo en el cristalino. Sería interesante llevar a cabo estudios comparativos entre el Ranibizumab y otros fármacos como el Bevacizumab, así como correlacionar los resultados en función de algunas características de base, incluyendo otras formas de edema macular como el difuso.

DERMATOLOGIA Y AUTOINMUNIDAD



Ricardo Ruiz Villaverde.
FEA Dermatología Complejo Hospitalario de Jaén

PSORIASIS. UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA Y CRÓNICA

Brauchli YB, Jick SS, Miret M, et al. Br J Dermatol. 2009 Jan 28.

Es por todos conocido que la inflamación sistémica incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. La psoriasis, postulada recientemente como enfermedad sistémica inflamatoria, se engloba en el espectro de estas patologías si bien existen pocas series y estudios que corroboren esta asociación.

Brauchli y colaboradores nos presenta un interesante estudio comparativo de dos cohortes de pacientes apareadas, con y sin psoriasis, para determinar el riesgo de la primera población de desarrollar infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (transitorio o ictus establecido).

El estudio engloba una cohorte de 36.702 pacientes estudiados en el periodo 1994-2005 recogidos a partir de una de las principales bases de datos de pacientes en el Reino Unido. El primer dato que se desprende del estudio es que las tasas de incidencia cruda, y sin ajustar por edad, de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular son similares en ambas cohortes. Desglosado por edad la odds ratio en pacientes con enfermedad psoriásica

grave y edad inferior a 60 años presentan un riesgo sensiblemente superior (OR=1.66 [IC del 95% 1.03-2.66]) de desarrollar infarto de miocardio.

COMENTARIOS

Nos encontramos ante el primero de los sucesivos estudios que se van a ir publicando sobre la consideración de la psoriasis como enfermedad inflamatoria crónica. Parece claro que la psoriasis se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, así como con el inicio y progreso del proceso aterosclerótico. La mayor parte de los estudios se focalizan en este momento en la determinación de biomarcadores que permitan predecir el riesgo cardiovascular de los pacientes psoriásicos, tales como la elevación de la proteína C reactiva y la homocisteína. Recomendamos la lectura de dos artículos al respecto: *Neimann AL et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006;55:829-35.* y *Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease?. Actas Dermosifiliogr. 2007;98:396-402.*

En la mayoría de los casos la prevalencia de las comorbilidades asociadas, están estrechamente relacionadas con el grado de gravedad de la psoriasis. Existe un claro aumento de la morbimortalidad en los pacientes

con psoriasis a causa de las enfermedades cardiovasculares, las cuales comparten el mecanismo inflamatorio en el desarrollo de lesiones cutáneas, alteración del perfil lipídico y, en consecuencia, desarrollo de lesiones aterogénicas, si bien es necesario seguir valorando factores de riesgo no clásicos (no hay aumento de prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes psoriásicos) para concretar más esta relación.

FACTORES PREDICTIVOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE NEOPLASIA EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS

Prohic A, Kasumagic-Halilovic E, Simic D, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Feb 23

Si bien está correctamente tipificada la asociación de dermatomiositis (DM) y malignidad, el mecanismo que la justifica no está perfectamente determinado. Dentro de los factores clásicos estudiados se han señalado: edad avanzada, sexo masculino, rápida evolución de la dermatomiositis, presencia de necrosis cutánea, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e incremento de la creatinfosfoquinasa (CPK).

Prohic nos muestra una serie retrospectiva de 32 pacientes diagnosti-

cados de DM, paritarios prácticamente en sexo y de edades comprendidas entre los 11 y 78 años, en un periodo de estudio superior a 20 años. El diagnóstico de la DM se hizo según los criterios diagnósticos de Bohan y Peter.

En la serie presentada el 25% de los pacientes desarrollaron alguna neoplasia, afectando al mismo número de hombres y de mujeres. Los casos recogidos incluyeron dos casos de cáncer de ovario, dos casos de cáncer de colon, y uno de pulmón, mama, próstata y páncreas, respectivamente.

Los datos obtenidos mostraron que el desarrollo de necrosis cutánea estaba altamente relacionado con el desarrollo de neoplasia ($p=0.001$). Esta necrosis puede manifestarse mediante un amplio espectro clínico de sintomatología que abarca desde necrosis puntuales digitales a necrosis extensas de diferentes mucosas. No se encontró asociación estadísticamente significativa con parámetros de orden clínico y epidemiológico como la edad, el sexo, la rápida instauración de la enfermedad o signos de gravedad clínica (disnea, disfagia, artritis/artralgias).

Por el contrario, la elevación de los parámetros analíticos: LDH, CPK, GOT y GPT, sí mostró asociaciones estadísticamente significativas con el desarrollo de neoplasia. Este hallazgo contradice algunos estudios publicados previamente que relacionaban la normalidad en los valores de enzimas musculares con el desarrollo de cáncer. Por ello, parece confirmarse la asociación entre la expresión de antígenos comunes al proceso miopático y el tejido tumoral.

COMENTARIO

La asociación entre miopatías inflamatorias y tumores se describió por primera vez en 1916 en una paciente que presentó DM y cáncer gástrico. La DM puede preceder a la enfermedad oncológica, cursar simultáneamente o incluso aparecer meses o años después de la misma. Los tumores a los que se asocia con más frecuencia son el cáncer de mama, de ovario, gastrointestinales, pulmón y linfomas, variando su frecuencia en las series revisadas. Por estos datos, y en virtud de la bibliografía consultada, el clínico en su tarea cotidiana, y en aras de realizar una medicina basada en la evidencia, trata de reconocer aquellos factores clínicos y de pruebas complementarias que puedan ayudarnos a elegir cuidadosamente a los pacientes que son susceptibles de cribado de neoplasia oculta.

Este estudio, si bien simplista en su metodología, nos aporta nuevos datos que nos ayudan en esta búsqueda. Sería de gran utilidad futuras investigaciones dirigidas a determinar los autoanticuerpos relacionados con esta patología, que, como en el caso de otros síndromes paraneoplásicos, nos sirvan de biomarcadores más precisos.

LENALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS DISCORDE REFRACTARIO A TERAPIA CONVENCIONAL

Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z, Okawa J, Rose M, Rosenbach M, Werth VP. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol. 2009 Mar; 145:303-6.

El lupus discoide (LED) es una de las variedades de lupus eritematoso que más afecta a la calidad

de vida de la persona que lo padece. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas infiltradas en la región malar, que derivan en atrofia e hipopigmentación resultando en una dermatosis altamente inestética.

Shah y colaboradores nos muestran dos casos de respuesta variable a lenalidomida, un análogo de la talidomida, recientemente usado en el LED. La respuesta terapéutica comenzó a desarrollarse al mes del inicio de la terapia con dosis de 5 mg/día, aunque en uno de los casos fue necesario incrementar la dosis por discreto empeoramiento de los síntomas.

Los parámetros evaluados para objetivar la mejoría fueron el área corporal afectada y el índice de gravedad de lupus. Uno de los casos requirió suspensión de la terapia a los 6 meses por ausencia de respuesta, mientras que el otro consiguió reducir la dosis de prednisona empleada a 5mg diarios.

COMENTARIO

La publicación de Shah nos parece especialmente interesante por el uso de una medicación, que si bien no esta disponible en España en el momento actual, si abre nuevas vías de tratamiento en el manejo de la afectación cutánea del lupus.

Existen casos de LED refractarios a la terapia convencional con corticoides sistémicos, metotrexate, tacrolimus y antipalúdicos de síntesis, que tampoco responden a la terapia tópica convencional dermatológica. El empleo de nuevas armas terapéuticas siempre es una noticia positiva, máxime cuando uno de los principales puntos implicados es la calidad de vida del paciente.

Lenalinomida es un análogo de la talidomida, con un perfil beneficio/riesgo en un principio superior, si bien no ha sido excesivamente probado, siendo su principal indicación el tratamiento de determinados síndromes mielo-

displásicos. Talidomida es una terapia ampliamente usada en el manejo del LED, cuyos principales efectos secundarios son transitorios si se utiliza a dosis bajas: 50-100 mg/día (neuropatía periférica, ganancia de peso, sedación). Re-

comendamos la lectura de la traducción inglesa del artículo para ampliar conocimientos sobre el tema: Lyakhovisky A, et al. 2006;145:489-92. Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus.

PATOLOGÍA AUTOINMUNE EN APARATO DIGESTIVO



Daniel Sánchez Cano
Hospital San Cecilio. Granada

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON 1,25-DIHI-DROXI-VITAMINA D Y 25-HIDROXI-VITAMINA D SOBRE LOS MARCADORES DE ACTIVIDAD Y METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

Miheller P, M_uz G, Hritz I, et al. Inflamm Bowel Dis. 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]

Se trata de un estudio observacional, no controlado, en el que se valoran los efectos de la administración de dos formas distintas de vitamina D sobre la actividad y el metabolismo mineral óseo en la enfermedad de Crohn (EC). Se incluyeron 37 pacientes en remisión (Crohn's Disease Activity Index, CDAI, <150), sin enfermedad estenosante ni fistulizantes,

que no habían recibido corticoides ni terapia anti-TNF en los 3 meses previos, y que no presentasen alteraciones hormonales ni malabsorción. Todos los pacientes recibieron un suplemento oral de calcio, y risedronato en caso de presentar osteoporosis, pero a 18 se le administró 1,25-dihidroxi-vitamina D (1, 25OH₂D₃) y a 19 25-hidroxi-vitamina D (25OHD₃). Se midieron marcadores del metabolismo óseo (osteocalcina-OC- y beta-crosslaps -βCL-), osteoprotegerina (OPG) y RANKL, así como parámetros de actividad de la enfermedad y calidad de vida (PCR, CDAI, SIBDQ), en situación basal, a las 6 semanas, a los 3 meses y a los 12 meses; y se realizó medición de la masa ósea mediante DXA al inicio y al final del estudio (1 año). Los autores encontraron que el 89% de los pacientes presentaba una densidad mineral ósea baja, con un 40% de

osteoporosis; los niveles de OC, y sobre todo, de _CL, estaban elevados. A las 6 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido tratamiento con 1, 25OH₂D₃ presentaban una reducción en los niveles de OC, _CL y PCR, así como en las puntuaciones del CDAI y SIBDQ; en ambos grupos se detectó un incremento de los niveles de OPG. Todas estas diferencias desaparecieron al finalizar el estudio. No hubo diferencias en la masa ósea durante el periodo de observación. Los autores tampoco encontraron que el tratamiento con risedronato ejerciera influencia alguna en los resultados.

COMENTARIO

La baja masa ósea es una complicación bien conocida de la EC, no así sus causas subyacentes. Aunque aún no hay datos concluyentes, una de las causas propuestas es un déficit de vi-

tamina D. Por otro lado, recientemente se han atribuido propiedades inmunorreguladoras y antiinflamatorias a dicha vitamina. Con estas bases, los autores llevan a cabo un estudio a priori interesante, pero que no llega a alcanzar resultados concluyentes. Aunque hay un cambio en los parámetros medidos a corto plazo con la 1, 25OH₂D₃, éste desaparece al final del estudio. Los autores interpretan esto como una desaceleración inicial del recambio óseo (reforzada con un incremento de la OPG, la cual contribuiría a mantener los osteoclas-

tos en fase inactiva), seguida de un acoplamiento de la resorción y formación óseas al final del estudio, siendo este efecto más rápido y prominente con 1, 25OH₂D₃. Sin embargo, los datos existentes sobre el comportamiento de los marcadores de recambio óseo y del sistema OPG/RANKL en la EC son escasos y poco concluyentes, por lo que estas conclusiones podrían entrar más bien en el campo de la especulación. Por otro lado, aparte de las limitaciones propias del número escaso de pacientes y la ausencia de controles, lla-

ma la atención que hayan elegido sólo pacientes con enfermedad inactiva. Uno de los principales factores que se considera que influye en la pérdida de masa ósea en la EC es la propia actividad inflamatoria, y si bien no está clara la relación de ésta con los niveles de vitamina D en esta patología, hubiese sido muy interesante valorar las diferencias de respuesta entre los enfermos activos y no activos. Además, los posibles cambios con respecto a parámetros de actividad probablemente hubiesen tenido un mayor significado.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román

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

PRUEBA DE LOS SEIS MINUTOS MARCHA EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. *J Rheumatol* 2009; 36:330-6.

La prueba de la marcha durante seis minutos (PM6M) es el parámetro más utilizado para la valoración de la capacidad de esfuerzo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) o con fibrosis pulmonar (FP). Consiste en medir la distancia recorrida por el paciente durante seis minutos y, durante la misma, suele recogerse, además, el grado de disnea experimentado por el paciente (mediante la escala de Borg) y la saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría. Se ha comprobado que es altamente

reproducibile, que tiene una estrecha relación con la clase funcional de la OMS, su valor como elemento independiente de predicción de supervivencia y su gran utilidad para el estudio de la efectividad de los diferentes regímenes terapéuticos.

Los pacientes con esclerosis sistémica (ES) desarrollan FP con una frecuencia que oscila entre el 25 y el 90% de los casos, e HAP con una frecuencia que ronda el 16%. Las características clínicas y anatomopatológicas, así como los criterios para el seguimiento y el tratamiento de estos pacientes, son muy semejantes a los correspondientes a las formas idiopáticas de FP e HAP idiopáticas, respectivamente. Sin embargo, los pacientes con ES e HP nos plantean algunos problemas, muy específicos, que dificultan tanto el tratamiento como el análi-

sis de la eficacia del mismo. Por ejemplo, algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAP, como los prostanoideos, se administran mediante dispositivos especiales: bombas de perfusión (intravenosa, para epoprostenol, o por vía subcutánea, para treprostinil), o sistemas para inhalación (en el caso de iloprost), para cuyo manejo es necesario un mínimo de habilidad manual. Los pacientes con ES sufren, en su gran mayoría, esclerodactilia (a lo que se puede añadir la presencia de úlceras digitales, artropatía o neuropatía periférica). Todo ello puede limitar extraordinariamente la capacidad de los pacientes para la manipulación de cualquiera de estos dispositivos. La microstomía y la xerostomía son elementos que también entorpecen la utilización de fármacos inhalados, y la fibrosis cutánea

dificulta el empleo de medicación por perfusión subcutánea continua. Los medicamentos orales (los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa o los antagonistas de los receptores de endotelina-1) no presentan estos problemas, pero no pueden sustituir a los prostanoides en las formas graves, avanzadas, de la HAP. La modificación, cuantificada mediante pulsioxímetro, de la saturación de oxígeno, tras el esfuerzo, es un parámetro de gran valor en el seguimiento de los pacientes con FP e HAP. También esta exploración es extremadamente difícil en los casos de ES con afectación cutánea intensa.

La limitación de la movilidad de los pacientes con ES, es otro hándicap que hace que la valoración de la PM6M sea bastante problemática. Garin y cols (1) han estudiado retrospectiva y comparativamente los factores que influyen sobre la PM6M en 88 pacientes consecutivos con FPI, en 33 con ES-FP, en 13 con ES-HP, en 19 con ES-FP-HP y en 15 con ES sin FP ni HP. Los pacientes con tendencia a una mayor limitación en la PM6M eran los que presentaban disnea, en los casos de FP, y dolor en miembros inferiores en los casos con ES. Los pacientes con ES-FP-HP tenían una limitación para la prueba mayor que los otros subgrupos con ES ($p=0,017$). El porcentaje sobre la capacidad vital forzada (% CVF) y sobre la capacidad de difusión de monóxido de carbono (% DLco) teóricas, predijeron más estrechamente el resultado de la PM6M en pacientes con FPI que en los pacientes con ES. Cuando se excluyeron los pacientes con ES con limitación dolorosa, el valor predictivo de ambas variables se incrementó.

Concluyen que la limitación dolorosa de la motilidad en un factor con-

fundente en la valoración de la PM6M, especialmente en pacientes con ES. El dolor puede dar lugar a fallo en alcanzar el punto de limitación por disnea en la PM6M, especialmente en pacientes con ES sin FP ni HP.

Las correlaciones con la PM6M difieren entre todos estos subgrupos por lo que, dicha prueba, no siempre refleja el mismo proceso fisiológico. Para su interpretación, se deben tener en cuenta las limitaciones para el ejercicio dependientes tanto de alteraciones vasculares como pulmonares y musculoesqueléticas.

EFEECTO DEL BOSENTAN SOBRE LOS MARCADORES PLASMÁTICOS DE ACTIVIDAD CELULAR ENDOTELIAL EN PACIENTES CON HAP SECUNDARIA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Cella G, Vianello F, Cozzi F, et al. *J Rheumatol* 2009;36:760-7.

La endotelina-1 (ET-1) tiene un importante papel en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Su efecto se ejerce sobre dos tipos de receptores situados en los vasos arteriales pulmonares: los receptores ET_A (R-ET_A), localizados en las células musculares lisas y en los fibroblastos, y los receptores ET_B (R-ET_B), localizados fundamentalmente en las células endoteliales, pero también, y en menor proporción, en las células musculares lisas, en los fibroblastos y en los macrófagos. La unión de ET-1 con R-ET_A constituye un potente estímulo

vasoconstrictor (que se ejerce fundamentalmente interfiriendo sobre la sintetasa de óxido nítrico endotelial [eNOS] e incrementando el ingreso de calcio en la célula muscular). Por el contrario, la unión con R-ET_B da lugar a una respuesta vasodilatadora mediada por el incremento en la producción de NO y de prostanoides en las células endoteliales. Además, el estímulo de R-ET_B comporta un efecto "feed-back" negativo sobre los niveles de ET-1, incrementando su aclaramiento en el pulmón, riñón e hígado y disminuyendo, por otra parte, su síntesis por bloqueo de la enzima convertidora de ET-1. Pero los efectos de ET-1 no se limitan a su influencia sobre la vasodilatación-constricción. Tiene también una influencia decisiva sobre los fenómenos de proliferación, hipertrofia, migración celular y fibrosis característicos observados en las arterias pulmonares de pacientes con HAP. Estos efectos no son exclusivos para la estimulación de R-ET_A, también se relacionan con el estímulo sobre R-ET_B (que, por otra parte, puede dar lugar paradójicamente a vasoconstricción, dado que una fracción de estos receptores se localiza, no en las células endoteliales, sino también en las células musculares lisas). Continúa siendo objeto de discusión si el bloqueo dual de estos receptores es más o menos conveniente que el bloqueo selectivo de los de tipo ET_A en el tratamiento de los pacientes con HAP. En los pacientes afectados de enfermedades del tejido conectivo (ETC), se comprueba que existe un incremento en sangre de

moléculas relacionadas con lesión endotelial, situación semejante a la observada en pacientes con HAP no asociada a ETC.

En este estudio los autores estudiaron el efecto de bosentan, bloqueador dual de los receptores de ET-1, tanto sobre el control de la HAP como sobre los marcadores de actividad endotelial, en 18 pacientes con HAP asociada a ETC: 13 con esclerosis sistémica (ES), 2 con lupus eritematoso sistémico (LES), 1 con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), 1 con conectivopatía indiferenciada (CI) y 1 con síndrome de superposición (ES+miositis). Todos estaban en clase funcional (CF) III y el tratamiento consistió en dosis estándar de bosentan (62,5 mg cada 12 horas durante el primer mes y 125 mg cada 12 horas los dos meses siguientes, excepto en un paciente sometido a hemodiálisis en el que se mantuvo la dosis inicial).

Las variables analizadas (antes y después de 3 meses de tratamiento), en cuanto a HAP, fueron la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) y la presión arterial pulmonar media (PAPm) (calculadas indirectamente, mediante ecocardiografía-Doppler, a partir de la valoración de la velocidad del reflujo tricuspídeo y del tiempo de aceleración del tracto de salida de ventrículo derecho, respectivamente), y la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M) en todos los pacientes. Los parámetros relacionados con el daño vascular que se analizaron fueron: selectinas E, L y P (sE-S, sL-S, sP-S), trombosmodulina (TM), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), ligando humano soluble CD40 (sCD40L) y óxido nítrico (NO), en los 18 pacientes y 18 controles sanos.

En situación basal, todos los marcadores plasmáticos, excepto sL-S y TM estaban significativamente más elevados en los pacientes que en los controles (los niveles de sL-S eran incluso inferiores a los de los controles). Después de 3 meses de tratamiento, se observó una disminución significativa de los niveles de NO ($p < 0.001$) y de sCD40L ($p = 0.017$). Por el contrario, los niveles de sP-S se incrementaron significativamente ($p = 0.021$). No se observaron cambios significativos para TM, sE-S, sL-S ni MCP-1 por efecto del tratamiento.

Todos los pacientes permanecieron estables en cuanto a la CF. En 9, mejoró la PM6M. La PAPm se redujo ligeramente (entre 10 y 20 mm Hg) sólo en la mitad de los pacientes. El valor de sP-S se correlacionó positivamente con el de la PAPs ($p = 0.0015$), y negativamente con el de la PM6M ($p = 0.017$) antes y después del tratamiento. Se observó una correlación negativa (con alta significación) entre el incremento de la PAPs y el incremento del camino recorrido en la PM6M ($p < 0.001$). Se comprobó incremento del nivel de sP-S en 89% de los pacientes que no mejoraron los resultados en la PM6M; por el contrario, el 55% de los respondedores mantuvieron unos niveles estables o reducidos de sP-S ($p = 0.016$).

Concluyen los autores que el tratamiento con bosentan induce un efecto beneficioso restaurando la función del endotelio mediante

el descenso en los marcadores de actividad de la célula endotelial. El incremento en el nivel de sP-S permitiría identificar pacientes con mala respuesta al tratamiento.

COMENTARIOS

En este trabajo se correlacionan datos hemodinámicos junto con la estimación del significado de diferentes marcadores de lesión endotelial (marcadores que se ha comprobado que presentan unas alteraciones semejantes en pacientes con enfermedades sistémicas, sin necesidad de asociación con HAP). Algunos de los resultados obtenidos son difíciles de interpretar; por ejemplo, el descenso de NO concomitante con el tratamiento, y que los autores tratan de explicar a través del efecto diferente de bosentan sobre los R-ET_A y R-ET_B. Aluden también a un efecto paradójicamente negativo de NO, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, en los que los radicales libres producidos por las células inflamatorias pueden reaccionar con el NO para formar peroxinitrato, un potente agente oxidante que daña los tejidos y da lugar a apoptosis endotelial y desarrollo de enfermedad vascular.

Es posible que, profundizando en este campo, puedan encontrarse dianas terapéuticas distintas de las actuales, que permitan un tratamiento más eficaz, así como marcadores biológicos que posibiliten predecir qué individuos están más predispuestos a desarrollar HAP entre los afectados por enfermedades sistémicas autoinmunes.

GENÉTICA



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

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

VARIANTES RARAS DE IFIH1, UN GEN IMPLICADO EN RESPUESTA ANTIVIRAL, PROTEGE FRENTE A DIABETES TIPO I

S. Nejentsev, N. Walker, D. Riches, et al. *Science*, 2009; 324: 387-389.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se usan generalmente para mapear regiones genómicas que contribuyen a enfermedades humanas comunes, pero frecuentemente estos estudios no identifican los genes y las variantes genéticas causales de la asociación. Una de las vías para superar esta limitación es la búsqueda en el genoma de variantes raras en la población (frecuencia <3%) que se encuentren principalmente en regiones codificantes como exones u otras regiones genómicas de función conocida que puedan alterar la expresión del gen y/o la función de la proteína. Si una de esas variantes raras asociadas a una enfermedad con un claro efecto funcional se encuentra en un gen candidato que albergue una variante común asociada ya a la enfermedad, entonces ese gen probablemente tenga un efecto causal en dicha enfermedad. Los recientes avances tecnológicos en secuenciación a gran escala han dado la oportunidad de re-secuenciar múltiples regiones en cientos de individuos y de este modo descubrir estas variantes raras.

La DT1 es una enfermedad autoinmune común en la cual la interacción de factores genéticos y ambientales desencadenan una destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Hasta la fecha se han encontrado asociados a esta enfermedad 15 loci en el genoma humano. En el presente trabajo, los autores secuenciaron los exones y sitios de splicing de 10 genes candidatos de susceptibilidad a diabetes tipo 1 (DT1) en 480 pacientes y 480 controles, y, posteriormente, hicieron un estudio de asociación con alrededor de 30.000 participantes. Encontraron cuatro variantes raras que presentaban un fuerte efecto protector en la predisposición a DT1, y que eran independientes unas de otras (OR= 0.51-0.74; P= 1.3×10^{-3} a 2.1×10^{-16}) en el gen IFIH1 (interferon induced with helicase C domain 1). Este gen se localiza en una región previamente asociada a DT1 mediante GWAS. Estas variantes parecen estar alterando la expresión y estructura de IFIH1, una helicasa citoplasmática que media en la inducción de interferón en la respuesta frente a ARN viral. De manera que han encontrado que variantes raras del gen IFIH1 protegen frente a T1D, mientras que las variantes comunes de este gen se asocian con predisposición a la enfermedad. Esta observación su-

giere que las variantes que afectan a la función de IFIH1 en la respuesta antiviral han sido seleccionadas negativamente porque confieren protección a T1D.

Estos datos firmemente establecen el papel de IFIH1 en DT1, y demuestran que los estudios basados en la re-secuenciación pueden determinar con exactitud los genes causantes de la enfermedad en regiones que previamente se habían identificado mediante GWAS.

COMENTARIOS

Aunque en los últimos años los nuevos estudios de GWAS realizados en diversas enfermedades autoinmunes han constituido un gran avance en la búsqueda de los genes de susceptibilidad a las mismas, la contribución de otras formas de variación genética aparte de los SNPs, como las variaciones raras o variaciones en el número de copias, están aún por explorar. Estos estudios también han demostrado que muchas de estas enfermedades autoinmunes comparten un componente genético común, como es el caso de los genes STAT4 o IL23R que se han encontrado asociados a diversas enfermedades autoinmunes. Todo esto indica que estas nuevas variantes raras del gen IFIH1 asociadas a T1D podrían estar afectando también a otras enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis

tis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, el estudio de estas variaciones aún está en sus comienzos, y queda por hacer un gran esfuerzo de re-secuenciación de las regiones de asociación de las diversas enfermedades autoinmunes, para poder identificar las posibles variantes causales de asociación a la enfermedad.

AVANCES RECIENTES EN LA GENÉTICA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Gregersen PK and Olsson LM. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27:363-91.

Este es un artículo de revisión en el que los autores se centran en los resultados más recientes en cuanto a los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y cómo estos datos aportan nuevas pistas para la caracterización de las vías patogénicas implicadas en enfermedades autoinmunes.

En primer lugar, los autores destacan los avances técnicos alcanzados en los últimos años en el campo de la genética humana que han dado lugar a la explosión de un elevado volumen de datos relacionados con la genética de enfermedades complejas, entre ellas las enfermedades autoinmunes. Se revisan las diferentes estrategias dirigidas al estudio del componente genético de enfermedades complejas y se ofrece una explicación sencilla del diseño e interpretación de los resultados generados por los estudios de asociación del

genoma completo (GWAS) que representan el avance técnico más significativo en el campo.

En particular, se resalta cómo la capacidad de analizar por completo el genoma humano para polimorfismos comunes ha dado lugar a la identificación de nuevos genes de riesgo involucrados en los fenotipos de autoinmunidad. En este sentido, se destaca cómo esta primera ola de estudios ha dado lugar al planteamiento de nuevos conceptos y a la confirmación de hipótesis que ya se barajaban en el ámbito de la genética de la autoinmunidad. Así se hace referencia a:

A) La base genética compleja de las enfermedades autoinmunes en la que múltiples genes contribuyen con un efecto modesto al riesgo total de padecer la enfermedad.

B) La existencia de factores genéticos que son comunes a numerosas patologías autoinmunes, confirmando la hipótesis de que muchas de estas enfermedades comparten vías patogénicas a pesar de su heterogeneidad clínica. Por otro lado, se han determinado factores genéticos y vías específicos de cada enfermedad.

C) La presencia de heterogeneidad genética entre sub-fenotipos de una misma enfermedad y entre individuos con diferente origen étnico.

D) El hecho de que en la mayoría de los casos, las variantes genéticas que explican la asociación con la enfermedad todavía no se han caracterizado definitivamente.

E) Que el grado en que las variantes genéticas raras contribuyen en la susceptibilidad a estas enfermedades está aún por determinar.

Al mismo tiempo en este artículo se incluye una amplia revisión de los

genes que hasta ahora mejor se han caracterizado como factores de riesgo para diversas enfermedades autoinmunes como el gen PTPN22, genes implicados en la señalización de los linfocitos B (BANK1 y BLK) o genes de factores de transcripción reguladores de la respuesta inmune (IRF5 y STAT4) entre otros.

COMENTARIOS

No cabe duda de que se está produciendo un avance significativo en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades autoinmunes. Debido a que en la mayoría de los casos la asociación con el riesgo de enfermedad es bastante modesta, con OR entre 1.1 y 1.5, es comprensible que se plantee la cuestión de cuál será la aplicación desde el punto de vista clínico de estos hallazgos. No estamos ante el caso de enfermedades mendelianas en las que el defecto genético subyacente es esencial para el correcto diagnóstico y tratamiento de la patología. En el caso de las patologías que nos ocupan, el total de datos de los que se dispone en la actualidad supone solo el principio de un catálogo completo de marcadores genéticos de riesgo a autoinmunidad que por el momento están siendo de utilidad para el mejor conocimiento de los mecanismos y patogénesis de estas enfermedades, así como para generar nuevas hipótesis y objetivos experimentales por explorar. A medida que el conocimiento de los factores genéticos asociados con enfermedades autoinmunes vaya creciendo, se podrá ir avanzando hacia el diseño de nuevas estrategias que ayuden al diagnóstico precoz y al mejor tratamiento de estas patologías.

INMUNOLOGÍA BÁSICA



Jaime Sancho López

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

DESCUBRIMIENTO DE BIOMARCADORES DE NEFRITIS LÚPICA MEDIANTE UN ESTUDIO LONGITUDINAL PROTEÓMICO DE LA ORINA

Xialan Zhang, Ming Jin, Haiefeng Wu, et al. *Kidney int.* 2008; 74: 799-807.

El punto de partida de los autores es que el análisis proteómico de muestras de orina, y en particular de las proteínas de pequeño peso molecular, podría ayudar a descubrir nuevos biomarcadores que permitan predecir la aparición de un brote nefrítico, su gravedad y el tiempo de recuperación, con el fin de adoptar un abordaje terapéutico más efectivo y con menos efectos tóxicos.

Para ello utilizaron muestras de orina obtenidas antes, durante y después de un brote nefrítico procedentes de 19 pacientes con nefritis lúpica (Clases III, IV y V de la clasificación de la OMS). Las muestras eran fraccionadas para eliminar las proteínas de un tamaño mayor de 30 kDa. A continuación, las proteínas restantes se analizaban mediante espectrometría de masas (SELDI-TOF).

De este análisis se detectaron 27 proteínas que se expresaban de forma diferente los distintos intervalos de los brotes nefríticos. Entre las proteínas identificadas había dos isoformas de hepcidina, de 20 y 25 aminoácidos, un fragmento de la α -1-antitripsina y un fragmento de albú-

mina. La hepcidina 20 aumentaba su expresión 4 meses antes del brote y volvía a niveles basales en el momento del brote, mientras que la hepcidina 25 disminuía en el momento del brote y volvía a niveles normales 4 meses después del brote.

Los autores concluyen que estas proteínas podrían servir de biomarcadores del brote renal, aunque, sería necesario confirmar estos resultados en otras cohortes independientes de pacientes con LES.

COMENTARIOS

Aunque la técnica de SELDI-TOF se ha utilizado anteriormente para estudios proteómicos de la orina de pacientes con LES, este es el primer trabajo en el que los biomarcadores se han identificado de forma fehaciente de forma fehaciente. Además, se han estudiado los cambios dinámicos que se producen antes, durante y después de un brote nefrítico. De las tres proteínas identificadas la hepcidina es la más interesante potencialmente. Es una hormona peptídica producida por el hígado, que tiene un papel central en el metabolismo del hierro del metabolismo del hierro en humanos y otros mamíferos. La deficiencia en hepcidina se ha asociado a la hemocromatosis y su aumento a la anemia de la inflamación. De hecho, la interleucina-6 (IL-6) induce su expresión. La hepcidina 20 podría servir de marcador de la inminencia de un brote nefrítico y la hepcidina 25 podría ser

un marcador muy útil de la respuesta terapéutica. En resumen, estos dos péptidos podrían ser mejores indicadores de la nefritis lúpica que la detección en la orina de IL-6 o TNF-alfa.

UN ESTUDIO PROTEÓMICO DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA (PBMCS) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Y. Dai, C. Hu1, Y. Huang, et al. *Lupus* (2008) 17, 799-804.

El objetivo de este trabajo fue analizar los cambios en el perfil de expresión de proteínas en los PBMCS (células mononucleares en sangre periférica) en pacientes con LES. Para ello se aislaron PBMCS de pacientes con LES y de controles sanos, se lisaron las células y se separaron las proteínas en geles de dos dimensiones. Las proteínas fueron identificadas por espectrometría de masas MALDI-TOF. Se detectaron 11 proteínas cuya expresión estaba aumentada en los pacientes con LES respecto de los controles sanos y 9 proteínas cuya expresión estaba disminuida. De ellas se lograron identificar cinco proteínas distintas. Cuatro de ellas estaban aumentadas: la cadena J de las inmunoglobulinas, la apolipo-

proteína A-IV, la subunidad L1H de la calprotectina (S100A9) y la proteína con dedos de zinc subfamilia 1A, y una disminuida: la glutatión S-transferasa (GST). Los autores concluyen que este abordaje proteómico es muy útil para la búsqueda de biomarcadores específicos de LES.

COMENTARIOS

De las proteínas identificadas las más interesantes son la S100A9 y la GST. La primera de ellas por su papel en procesos inflamatorios y autoinmunes, y la segunda por su función desintoxicadora de las especies reactivas de oxígeno (ROS). En este sentido se han detectado polimorfismos o

deficiencias en la expresión de alguno de los genes de la familia GST asociados a LES (por ejemplo GSTM1). En cualquier caso, ninguno de estos cambios podría considerarse específico de LES, ya que cambios similares se han observado en otras enfermedades autoinmunes y en algunos tipos de cáncer.

MONOGRÁFICO

UVEÍTIS E INFLAMACIÓN OCULAR

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS



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

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

CONCEPTO

Las uveítis según una definición estricta, es una inflamación del tracto uveal. Sin embargo, el término se emplea actualmente para describir muchas formas de inflamación intraocular que pueden afectar no solo a la úvea sino también a estructuras adyacentes.

La importancia de la uveítis se debe a la incidencia (52 casos por 100.000 personas al año) siendo el 10% del total de los ca-

sos de ceguera en países desarrollados. Afecta, fundamentalmente, a adultos jóvenes (20-50 años). A diferencias de otras patologías el curso de la enfermedad puede alterarse favorablemente con un tratamiento adecuado de forma precoz.

CLASIFICACIÓN

La uveítis se puede clasificar desde un punto de vista anatómico, clínico y etiológico.

A. CLASIFICACIÓN ANATÓMICA:

- 1) Uveítis anterior.** Se puede subdividir en: iritis (afecta al iris) e iridociclitis (afecta al iris y parte anterior del cuerpo ciliar (58%)
- 2) Uveítis intermedia.** Afecta a la parte posterior del cuerpo ciliar (pars plana), periferia extrema de la retina y coroides subyacente (7%).
- 3) Uveítis posterior.** Afecta a coroides y retina situadas por detrás de la base del vítreo (15%).

4) Panuveítis. Afectación de todo el tracto uveal (20%).

B. CLASIFICACIÓN CLÍNICA:

1) Uveítis aguda. Inicio sintomático brusco y persiste durante menos de 3 meses. Si reaparece después del ataque inicial se denomina aguda recurrente.

2) Uveítis crónica. Tiene un inicio insidioso y puede ser asintomático, persiste durante más de 3 meses.

3) Uveítis recurrente. Cuando reaparece tras un periodo de inactividad, sin tratamiento, superior a 3 meses.

C. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA:

1) Uveítis infecciosas:

- Virus (VHS, VHZ, CMV...)
- Bacterias (TBC, Treponema...)
- Hongos (Cándida)

2) Uveítis inmunes:

- Específicas oculares (pars planitis, vasculitis...)
- Asociadas a enfermedades sistémicas (ACJ, LES, PAN, enfermedad

de Behçet, S.Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis)

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LAS UVEÍTIS

SÍNTOMAS:

Uveítis anteriores: dolor, ojo rojo, visión borrosa, fotofobia y lagrimeo. (Fig.1)

Uveítis intermedias y posteriores: miodesopsias y disminución de agudeza visual.

SIGNOS:

1) Uveítis anteriores

-Signos fundamentales:

- Tyndall y flare en cámara anterior (por ruptura de la barrera hematoacuosa, con paso de células inflamatorias y proteínas a la cámara anterior, respectivamente)

-Signos característicos: Precipitados queráticos (depósitos celulares sobre el endotelio corneal) (Fig 1)

- No granulomatosas: precipitados queráticos finos

- Granulomatosas: precipitados queráticos gruesos en grasa de carnero, nódulos iridianos (Koeppel y Bussacca)

-Otros signos:

- Sinequias posteriores (adherencias entre la periferia del iris y la cápsula anterior del cristalino)
- Miosis
- Presión intraocular baja (alta en uveítis herpéticas y en el síndrome de Possner-Schlossman)
- Inyección ciliar
- Hipopion (depósitos de células en zona inferior de la cámara anterior formando un nivel)

2) Uveítis intermedias y posteriores

- Signos fundamentales:

- Vitritis: Infiltración celular del humor vítreo y opacificaciones vítreas (Fig. 3)
- Infiltrados en retina o coroides. (Fig. 4)
- Bancos de nieve (exudado que cubre la pars plana y retina periférica.)
- Bolas de nieve (agregados celulares en vítreo periférico, sobre todo en zona inferior)

- Signos característicos:

- Desprendimiento exudativo de retina
- Vasculitis
- Edema macular quístico (engrosamiento retiniano con formación de quistes intrarretinianos). Causa más frecuente de reducción grave de la visión. (Fig. 2)

- Otros signos:

- Edema de papila
- Hemorragias y exudados en retina
- Signos inflamatorios en cámara anterior por contigüidad.

¿QUÉ ES LO QUE ESTÁ CAUSANDO LA UVEÍTIS?

Llegar al diagnóstico etiológico es lo más importante y difícil de las uveítis,

FACTORES DE LA ANAMNESIS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS UVEÍTIS (Tabla 1)	
Cronología del trastorno	Estado del sistema inmunitario
Aguda	Fármacos sistémicos
Recidivante	Antecedentes de traumatismo
Crónica	Antecedentes de viajes
Intensidad de la uveítis	Antecedentes sociales
Grave	Hábitos alimentarios
Inactiva	Animales domésticos
Distribución de la uveítis	Hábitos sexuales
Unilateral	Profesión
Bilateral	Consumo de estupefacientes
Alternante	
Focal	
Multifocal	
Difusa	
Sexo del paciente	
Edad del paciente	
Raza del paciente	

DIAGRAMA DE FLUJO EN PACIENTES CON UVEÍTIS POSTERIOR			
TIPO DE INFLAMACIÓN	FACTORES ASOCIADOS	ENFERMEDAD DE SOSPECHA	
CORIORRETINITIS CON VITRITIS	Focal	Cicatriz adyacente, consumo carne cruda Niños, antecedentes geofagia Infección por VIH	Toxoplasmosis (Fig. 4) Toxocara Retinitis por CMV
	Multifocal	Disnea Necrosis retiniana periférica Sida Consumo drogas parenterales, inmunodepresión, nutrición parenteral Parásito intraocular visible Edad > 50 años Ninguno	Sarcoidosis, TBC Necrosis retiniana aguda (NRA) Necrosis retiniana externa progresiva (NREP) solo en inmunodeprimidos Sífilis, toxoplasmosis Candida, Aspergillus Oncocercosis, cisticercosis Linfoma intraocular Coroidopatía en perdigonada Coroiditis multifocal con panuveitis
	Difusa	Síntomas dermatológicos/SNC/DR serosos Postquirúrgica/postrumática bilateral Postquirúrgica/postrumática unilateral Niños, antecedentes de geofagia	Vogt-Koyanagi-Harada Oftalmía simpática Endoftalmitis infecciosa Toxocara
CORIORRETINITIS SIN VITRITIS	Focal	Ninguno, antecedentes de carcinoma	Neoplasia
	Multifocal	Ohio/valle Misisipi Lesiones limitadas a polo posterior	Histoplasmosis SD de puntos blancos * (EPPMPA, SMPBE, CPI)
	Difusa	Cicatrices en patrón geográfico Procedencia África, Centro o Sudamérica	Coroidopatía serpiginosa Oncocercosis
VASCULITIS	Aftas, hipopion Exantema malar, mujer, artralgia	Behçet Lupus Sarcoidosis, Esclerosis múltiple, otras conectivopatías	

EPPMPA: Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda SMBP: Síndrome de múltiples blancos evanescentes; CPI: coroidopatía punteada interna

DIAGRAMA DE FLUJO EN PACIENTES CON UVEÍTIS ANTERIOR		
TIPO DE INFLAMACIÓN	FACTORES ASOCIADOS	ENFERMEDAD DE SOSPECHA
Inicio agudo/súbito Reacción intensa con o sin membrana ciclítica y/o hipopion	Artritis, lumbalgias	Espondiloartropatías seronegativas
	Aftas	Behçet
	Postquirúrgicas/Postr Traumática Ninguno	Endoftalmitis infecciosa Idiopática
Intensidad moderada (enrojecimiento, dolor)	Disnea, africano Postraumática Aumento presión intraocular Mala respuesta a corticoides Posterior a extracción cataratas Ninguno	Sarcoidosis Iritis postraumática Crisis glaucomatociclítica, Herpes Sífilis Endoftalmitis leve Relacionada a lente intraocular(LIO)* Idiopática
Crónica (enrojecimiento y dolor mínimo)	Niños, artritis Heterocromía, unilateral Precipitados queráticos difusos Postquirúrgica Ninguno	ARJ Iridociclitis heterocrómica de Fuchs Endoftalmitis leve (Ej: por P. acnes) Relacionada con LIO Idiopática
DIAGRAMA DE FLUJO EN PACIENTES CON UVEÍTIS INTERMEDIA		
TIPO DE INFLAMACIÓN	FACTORES ASOCIADOS	ENFERMEDAD DE SOSPECHA
Leve a moderada	Disnea, africano, eritema nodoso Exposición a garrapatas Eritema crónico migratorio Síntomas neurológicos Edad > 50 años Ninguno	Sarcoidosis Enfermedad de Lyme Esclerosis múltiple Linfoma Pars planitis

* **LIO: Lente intraocular**

ya que múltiples causas se expresan con los mismos síntomas y signos.

No hay una patología ocular donde la realización de una buena anamnesis sea tan esencial (Tabla 1). Nos ayudará en este proceso, no solo saber la localización de la uveítis (anterior, intermedia, posterior o panuveítis), sino también como ha sido el inicio, duración y evolución de ésta (aguda, recurrente o crónica).

Además la uveítis puede constituir un proceso que solo afecte al ojo, o tener relación con otros procesos inflamatorios a nivel sistémico

por lo que la anamnesis y exploración debe extenderse a otros órganos y aparatos.

Muchos de los pacientes con uveítis se verán sometidos a consulta de seguimiento y a repetición de exploraciones físicas, ya que en un principio la etiología de su uveítis puede estar poco definida.

Tras una anamnesis completa y una adecuada exploración física, realizaremos un sistema de orientación diagnóstica, que tiene en cuenta primero la localización de la uveítis y otros descriptores (unilateral, bilateral, aguda, crónica, recurrente...),

y así compararemos el tipo de uveítis del paciente con una relación de posibles etiologías uveíticas con características semejantes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Para llegar a un diagnóstico a veces se requiere pedir pruebas de laboratorio y clínicas. Estas pruebas deben pedirse una vez hemos elaborado un listado de posibles enfermedades que pueden estar causando esa uveítis y orientaremos el estudio hacia dicha causa, así aumentaremos nuestra rentabilidad diagnóstica y disminuirémos costos:

Patología articular: Interconsulta a Reumatología

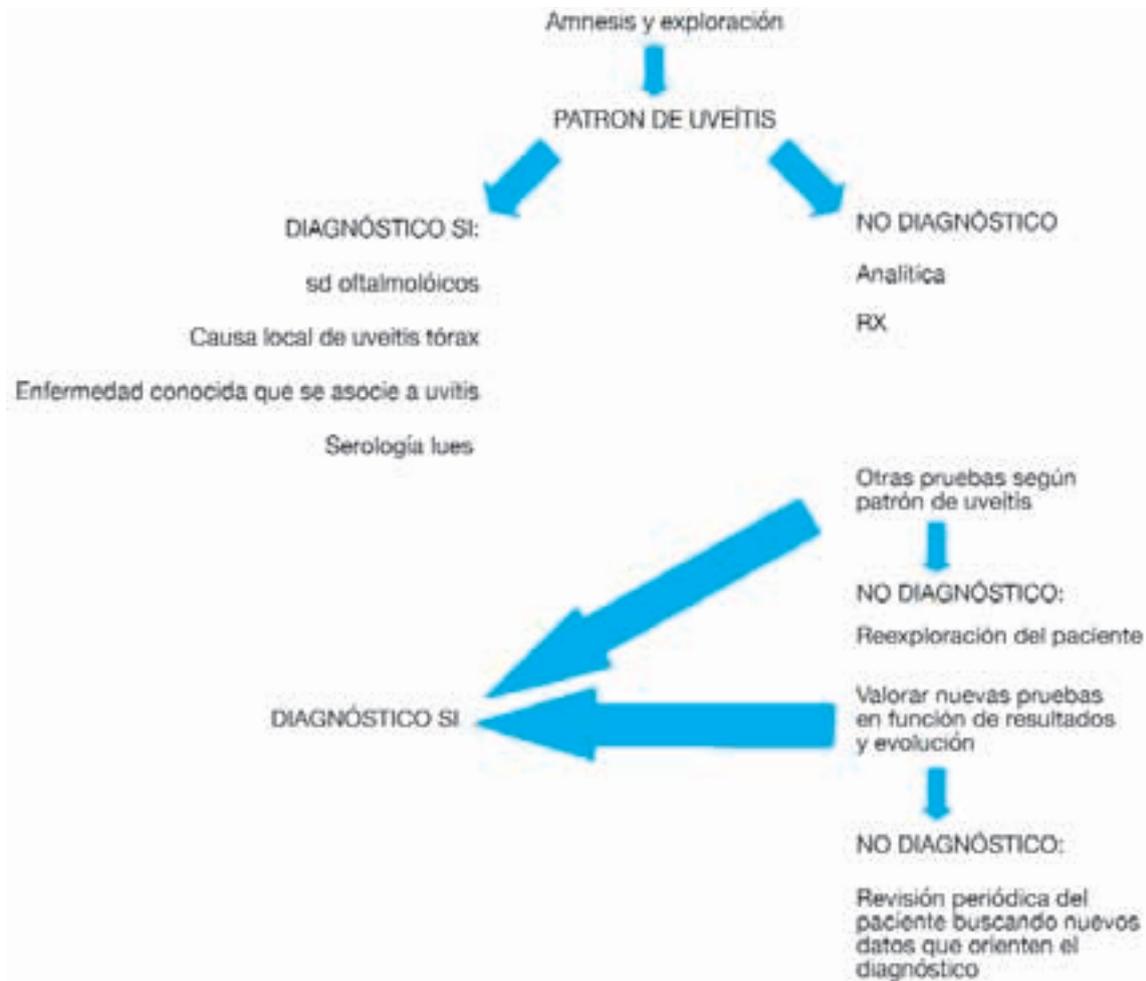


Tabla1 : Aproximación al diagnóstico etiológico del paciente con uveítis

- Espondilitis anquilosante: Rx sacroiliacas, HLA-B27
- Reiter: Rx articulaciones afectadas, cultivos obtenidos de conjuntiva y uretra
- Psoriasis: Rx de articulaciones afectadas, HLA-B27 (Interconsulta a dermatología)
- Enfermedad de Behçet: HLA-B51
- Lupus y otras conectivopatías: ANA, ANCA, Ac anticardiolipina y antilúpico
- Artritis idiopática juvenil e iridociclitis crónica en niños: ANA, Factor reumatoide, Rx de articulaciones afectadas, HLA-DR5
- Sarcoidosis: Rx de tórax, ECA, TAC pulmonar o Gammagrafía con galio.

- Enfermedad inflamatoria intestinal, Whipple: interconsulta a Digestivo
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad neurológica: interconsulta a Neurología
- Esclerosis múltiple: RMN cerebral
- Vogt-Koyanagi-Harada: Punción lumbar
- Patología infecciosa: interconsulta a Medicina Interna (unidad de enfermedades infecciosas):
 - Serologías: Lúes (FTA_ABS), VIH (Western-Blot); únicas que tienen valor absoluto y son diagnósticas
 - Otras serologías: herpes, CMV, Epstein Barr, toxoplasma; es más significativa su negatividad para descartarlas.

- Serologías menos comunes son: brucella, leptospira, rickettsia, Chlamydia (artritis reactivas)
- TBC: Mantoux (su positividad indica solo contacto) y radiografía de tórax
 - A veces vamos a necesitar un cultivo de vítreo o humor acuoso para diagnosticarlas. Las pruebas de amplificación en estas muestras (PCR) nos ayudaran, en ocasiones, a identificar el agente causal
 - En algunos casos, la uveítis se manifiesta con patrones típicos reconocibles en la exploración oftalmológica (Síndrome de puntos blancos, uveítis heterocrómica de Fuch) y no van a necesitar de pruebas complementarias para su reconocimiento. A veces



Figura 1. Uveítis anterior: Sinequias posteriores y precipitados queráticos endoteliales.

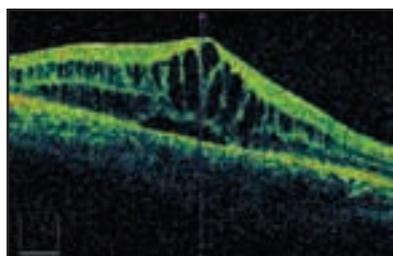


Fig 2. Edema macular quístico (OCT)

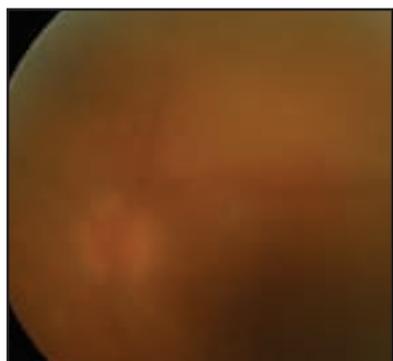


Fig 3. Vitritis (Retinografía).

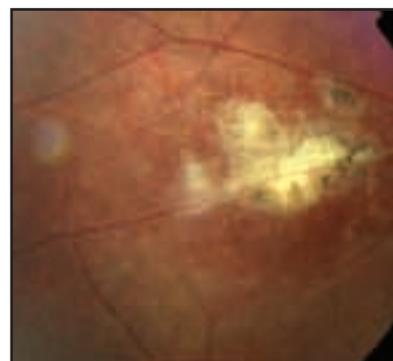


Fig 4. Foco de coriorretinitis por Toxoplasma.

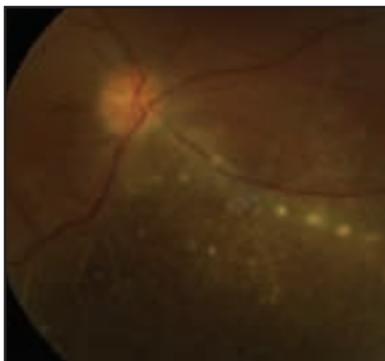


Fig 5 Necrosis retiniana aguda

necesitaremos de técnicas puramente oftalmológicas para una adecuada evaluación del paciente, como la angiografía con fluoresceína (AFG) que nos va a permitir detectar un posible edema macular quístico, neovascularización, vasculitis, así como algunos patrones angiográficos típicos de retinocoroidopatías y síndromes de puntos blancos. También nos ayuda al diagnóstico y evaluación de estos pacientes la angiografía con verde indocianina y la tomografía óptica de coherencia (OCT), herramienta esta última que se ha hecho indispensable para el seguimiento de los edemas maculares relacionados con la uveítis.

Cuando los antecedentes y la exploración física no indiquen con claridad la causa de la uveítis se recomienda efectuar las siguientes pruebas (tabla 1):

- Hemograma: para descartar proceso linfoproliferativo o séptico
- VSG o PCR: marcadores de actividad inflamatoria
- Rx de tórax: para descartar infección y patrones pulmonares característicos de sarcoidosis o tuberculosis
- Sedimento de orina: para descartar hematuria presente en muchas vasculitis
- FTA-ABS: serología de lúes (gran simuladora a nivel ocular, pudiendo dar cualquier tipo de uveítis)

EN RESUMEN:

En general, en uveítis anteriores la mayoría son idiopáticas y solo es necesario un estudio sistémico cuando son bilaterales, o unilaterales de repetición.

En uveítis posteriores y/o vitritis debemos descartar causa infecciosa, salvo cuadros oftalmológicos puros con patrones específicos (Síndrome de puntos blancos).

Al final del proceso, ayudados por la anamnesis, exploración, y pruebas complementarias hemos tenido que clasificar la uveítis en una de las siguientes categorías: idiopática, autoinmune, infecciosa, síndromes primariamente oculares o síndromes de enmascaramiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. The Standardization of Uveítis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of nomenclature for reporting clinical data: results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140:509-51
2. Ciardella AP, Prall FR, Borodoker N, Cunningham ET Jr. Imaging techniques for posterior uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:519-530
3. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:822-829
4. Inflamación intraocular y uveítis. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of Ophthalmology.
5. Wade NK. Diagnostic testing in patients with ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin.* 2000; 40:37-54
6. Méndez Fernández R, Benítez del Castillo JM, Díaz Valle D. Orientación diagnóstica. Aproximación a medida. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Comunicación 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas de Gran Canaria 2007

UVEÍTIS COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS



Mª Jesús Castillo Palma, Francisco J. García Hernández, Celia Ocaña Medina, Julio Sánchez Román.
Unidad de Colagenosis (Unidad de Uveítis). Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario "Virgen del Rocío" (Sevilla)

1.- INTRODUCCIÓN

La uveítis (UV) es una inflamación, infecciosa o autoinmune, de la úvea, túnica vascular muy pigmentada limitada externamente por la lámina *corneoescleral* y que comprende el iris, cuerpo ciliar, coroides y, por extensión, estructuras adyacentes (retina, nervios y vasos). Aunque no es una entidad frecuente (1/100.000 habitantes), es causa de ceguera en el 10% de los casos, en su mayoría evitable con tratamiento precoz y adecuado. En un 5-10% afecta a niños. Pretendemos dar a conocer nuestra sistemática de trabajo, en este campo, en colaboración con los Oftalmólogos de nuestro Hospital.

2.- CLASIFICACIÓN

La nomenclatura de las UV¹ es de gran interés. Junto a los datos de la exploración oftalmológica, permite establecer diagnósticos sindrómicos con orientación terapéutica²⁻³.

2.1.- Clasificación anatómica:

- a) *UV anterior* (UA): es el grupo más frecuente (60%). Afecta al iris y/o cuerpo ciliar (iritis, ciclitis, iridociclitis).
- b) *UV intermedia* (UI): afección inflamatoria: a) de la porción posterior del

Tabla 1: Síndromes oftalmológicos específicos	
Síndromes de puntos blancos	<ul style="list-style-type: none"> ● SPB evanescentes ● S. de aumento agudo de mancha ciega ● Epiteliopatía placoide multifocal aguda ● Retinopatía externa aguda oculta ● Coroidopatía puntiforme interna ● Epitelitis aguda epitelio pigmentario
Enfermedad de "birdshot" Coroiditis serpiginosa Síndrome Posner-Schlossman Uveítis heterocrómica de Fuchs	

Tabla 2.- Estudios complementarios	
Peticiones en todos los tipos de uveítis	Peticiones específicas
Análítica general: Hemograma, VSG, glucosa, urea, Na, K, Ca, creatinina, bioquímica hepática, proteinograma, ECA, orina elemental. Microbiología: Mantoux. Serología: virus herpes, lúes. Inmunología: Tipaje HLA. Radiología: Tórax PÁ y lateral	Uveítis crónica anterior: Factor reumatoide ANA
	Uveítis posterior: Serología a toxoplasma. Serología VIH. Serología toxocara
Peticiones opcionales: Dependerán de cada caso concreto. En general, estas se ajustarán a los protocolos de estudio de la entidad supuestamente relacionada.	

cuerpo ciliar (pars plana) dando lugar a una pars planitis y/o b) de la periferia extrema retiniana (en el espacio entre hialoides anterior y posterior de la base del vítreo), originando una vitritis (4-15 % del total de UV).

c) *UV posterior* (UP): se localiza por detrás de la membrana hialoidea posterior (15% de las UV); pueden afectarse la coroides, retina, vasos y/o porción posterior del cuerpo vítreo (coroiditis, coriorre-

tinitis, retinocoroiditis y vasculitis retiniana).

d) Se habla de panuveítis (PU) cuando se afectan las 3 partes de la úvea (20% del total).

2.2- Clasificación según el curso clínico:

a) por la forma de presentación:

agudas o de *comienzo insidioso*,

b) por la duración: *limitadas* (≤ 3 meses) y *persistentes* (≥ 3 meses).

c) por la evolución: *agudas* (inicio brusco y corta duración), *recidivantes* (episodios repetidos separados por períodos de inactividad, sin tratamiento, superior a 3 meses) o *persistentes* (actividad estable o recidiva en ≤ 3 meses tras interrumpir tratamiento).

2.3.- Clasificación etiológica:

(una vez descartadas infecciones): *primarias, asociadas a enfermedades sistémicas y síndromes oculares específicos.*

3.- UNIDADES

MULTIDISCIPLINARIAS DE UV

Tras estudio correcto, las UV idiopáticas se reducen a un 35-45%, los síndromes oculares específicos a un 25 % y las asociadas o posiblemente asociadas a enfermedades sistémicas alcanzan el resto^{2,3}. No obstante, los porcentajes relativos difieren de una serie a otra y están influidas por sesgos de selección (pacientes ambulatorios u hospitalizados; diferentes especialidades: oftalmólogos, reumatólogos, internistas, pediatras...), por la sistemática de estudio y por los diferentes criterios empleados.

Esta alta frecuencia de asociación entre patología sistémica y UV hace imprescindible la colaboración entre oftalmólogos y

Uveitis aguda anterior	HLA-B27, HLA-B8
Espondilitis anquilosante	HLA-B27, HLA-B7
Behçet:	HLA-B51
Retinopatía "birdshot"	HLA-A29
Esclerosis múltiple, uveítis y neuritis óptica	HLA-DR2
Penfigoide ocular	HLA-B12, DQw7
Histoplasmosis	HLA-B7, DR2
Síndrome de Reiter	HLA-B27
Artritis reumatoide	HLA-DR4
Oftalmía simpática	HLA-A11, DR4, Dw53
VKH	HLA-DR4, Dw53, DQw3
TINU	HLA-DR6
Posner-Schlossman	HLA-B54
Epiteliopatía placoide multifocal progresiva	HLA-B27
Pars-planitis	HLA-DR15

otros especialistas (internistas, reumatólogos, pediatras...) y es la razón por la que en los últimos años han surgido Unidades específicas de UV. El papel del internista (en nuestro caso) consiste en la colaboración con el oftalmólogo en el diagnóstico de la patología extraocular (asociada o independiente), en la elección compartida del tratamiento (modalidad, estudio de posibles contraindicaciones, adaptación compartida a la respuesta, y vigilancia de efectos secundarios o de interacciones medicamentosas) y tiene una especial transcendencia en todas las UP, UI, PU. En cuanto a UA, nuestra colaboración suele requerirse para aquellas con curso recidivante o crónico, resistentes a tratamiento o con patología extraocular asociada. En las UV que corresponden a síndromes oftalmológicos específicos (tabla 1), el diagnóstico es exclusivamente oftalmológico; la colaboración del internista solo

es necesaria en la elección y seguimiento del tratamiento cuando el oftalmólogo lo cree pertinente. Para que la colaboración entre ambos sea eficaz tiene que haber una información recíproca muy fluida. Los datos aportados por el oftalmólogo son cruciales para la correcta orientación diagnóstica: localización (anterior-posterior-intermedia); lateralidad (unilateral-bilateral); curso evolutivo (agudo, crónico); determinadas características dominantes (en *anteriores* si son o no granulomatosas o hipertensivas o si existen precipitados queráticos; en *posteriores*, si predomina la vasculitis, retinitis o coroiditis); la impresión diagnóstica del oftalmólogo; la gravedad; y la necesidad de tratamiento (diferida o inmediata). No entraremos aquí, en describir con detalle los aspectos propios, cualitativos y cuantitativos de la exploración oftalmológica especializada.

Tabla 4. Uveítis anterior AGUDA (< 6 semanas).		
Grupo	Posible etiología	Estudios complementarios:
Primaria	Principales B27+ B27-	Rutina: hemograma, VSG, glucosa, Na, K, Ca, urea, creatinina, bqu. hepática, proteinograma, orina, HLA, Mantoux, serología (herpes-CMV-lúes). Rx tórax.
Secundaria	Frecuentes 1. Espondilitis anquilosante 2. Reiter 3. Facoantigénica/Trauma 4. Behçet Infrecuentes 5. Herpes (simple/zoster) 6. Sarcoidosis 7. Psoriasis 8. Vogt-Koyanagi-Harada 9. Crohn/Colitis ulcerosa 10. Lupus eritematoso 11. Poliarteritis nodosa Excepcionales. 12. TBC/Sífilis/Lepra/Lyme 13. TINU 14. Esclerosis múltiple 15. Kawasaki 16. Procecionaria 17. Mascarada	Específicos: (sugeridos por H ^a C ^a /exploración). Rx columna dorso lumbar/sacroilíacas Valorar antecedentes Protocolizado Serología, PCR ECA, balance P/Ca, gammagr. galio, Func. resp. Estudio ORL, punción lumbar. Estudio radiológico/biopsia intestinal/ANCA/ASCA ANA. Estudio protocolizado. ANA. ANCA. Estudio protocolizado. Investigación microbiológica/clínica específica Función renal, biopsia renal Estudio neurológico/RNM/LCR/Pot. evocados Protocolizado Antecedentes de contacto con pinos
Atención a: antecedentes familiar 1, 4, 7, 12, piel/mucosas 1, 2, 4-8, 10-12, 15, locomotor 1, 2, 4, 6, 7, 10-12, digestivo 9, LIO 3, pulmón 6, 12, SNC 4, 6, 8, 10, 12, 14, hepatoesplenomegalia/adenopatías 6, 10, 12, 15, venéreas 2, 5, 12, riñón 10, 11, 13. Protocolizado = estudio protocolizado de entidad que se sospeche.		
Uveítis anterior CRONICA (> 3 meses)		
Grupo	Posible etiología	Estudios complementarios:
Primaria	Principales Con uveítis intermedia. Sin uveítis intermedia	Rutina: hemograma, glucosa, Na, K, Ca, urea, VSG, FR, HLA, creatinina, bioquímica hepática, proteinograma, orina, Mantoux, serología (lúes herpes - CMV-). Rx tórax.
Secundaria	Frecuentes 1. Espondilitis anquilosante 2. Reiter 3. Artritis reumat. juvenil 4. Behçet. Infrecuentes 5. Sífilis/TBC. 6. Facoantigénica. 7. Sarcoidosis. 8. Desprend. retina crónico. 9. Toxocara. 10. Vogt-Koyanagi-Harada. Excepcionales 11. Mascarada	Específicos: (sugeridos por H ^a C ^a /exploración). Radiogr. columna dorso lumbar/sacroilíacas. " " " " " ANA. Radiogr. de manos, etc. Protocolizado. Investigación específica. Valorar antecedentes ECA, balance P/Ca, gammagr. Galio/fuc. respiratoria. Serología. Punción lumbar/estudio ORL.
Especial atención a: antecedentes familiares 1, 4, 5, piel/mucosas 1, 2, 4, 5, 7, 10, locomotor 1-4, 7, LIO 6, venéreas 2, 5 hepatoesplenomegalia/adenopatías 5, 7, eosinofilia 9		

La herramienta fundamental del internista es una historia clínica orientada a la patología extraocular más frecuentemente asociada a UV. Nuestro protocolo de estudio se ha ido reduciendo en los últimos años de forma que, sistemáticamente, solo se solicitan pruebas básicas (tabla 2) en todas las UV y se complementan si la historia clínica sugiere una patología específica. Aunque la valoración de marcadores HLA no es imprescindible para el diagnóstico, está justificada, al menos en hospitales terciarios, dada la alta frecuencia de asociación de determinados alelos con entidades que cursan con UV4 (tabla 3): la más alta es la de la retinopatía “birdshot” con HLA-B29, seguida de la de UA con HLA-B27, en el contexto o no de espondilartropatías. Menos intensa es la asociación entre HLA-B51 y enfermedad de Behçet (EB) proceso en el que, además, se han descrito otras asociaciones genéticas^{5,6}. La solicitud, en todos los casos, de serología luética y de reacción tuberculínica se justifica porque, aunque tuberculosis y sífilis son causas muy infrecuentes de UV, la positividad de estas pruebas puede alertar hacia el diagnóstico. En la opinión de los autores, la determinación de ECA en todas las UV es muy conveniente porque, aunque también la sarcoidosis es infrecuente, la elevación de ECA puede ser una manifestación inicial de la enfermedad que, por otra parte, se expresa en cualquier forma de UV. Las técnicas serológicas (ELISA, PCR, en sangre, humor acuoso, material de vitrectomía) siempre deben ir orientadas por una sospe-

Tabla5.- Uveítis intermedia (pars planitis)		
Grupo	Posible etiología	Estudios complementarios:
Primaria	Principales Con vasculitis retiniana. Sin vasculitis retiniana	Rutina: hemograma, VSG, glucosa, Na, K, Ca, urea, creatinina, bioqu. hepática, proteinogr., orina, HLA, Mantoux, serología (herpes-CMV-lúes). Rx tórax.
Secundaria	Frecuentes 1.Facoantigénica/Trauma. Infrecuentes 2.Desprend. de retina. 3.Esclerosis múltiple. 4.Behçet. 5. Mascarada. Excepcionales 6.Wipple. 7.Amiloidosis. 8.Sarcoidosis. 9.TBC/Sífilis/Lyme	Específicos: (sugeridos por H ^a C ^a /exploración). <i>Estudio neurológico/RNM/LCR/Pot. evocados Protocolizado.</i> <i>Rx/biopsia intestinal/biopsia hepática. Biopsia (rectal/grasa/renal/mucosa,etc). ECA, balance P/Ca/gam magr.Galio/Func.resp. Investigación microbiológica/clínica específica</i>
Especial atención a: antecedentes familiares 4, 9.. piel/mucosas 4-9, loco motor 4-9, LIO1. venéreas9 ,hepatoesplenomegalia/adenopatías 5-9, digestivo 6,7, SNC3-9.		

cha razonable basada en datos clínicos, oftalmológicos o epidemiológicos⁷⁻⁹. A continuación exponemos las líneas fundamentales que, como internistas especializados en enfermedades sistémicas, empleamos en nuestro trabajo de valoración de los pacientes con UV que nos remiten los especialistas de Oftalmología, sistemática que hemos ido modificando y perfeccionando progresivamente.

4.- UVEITIS ANTERIOR.

4.1.- UA aguda: tiene un comienzo brusco (dolor, enrojecimiento, fotofobia y disminución variable de la visión). Los signos observados son hiperemia iridiana y ciliar perique-

rática, miosis y exudación en la cámara anterior¹⁰. Su incidencia es de 8.2/100.000 y solo llegarán al hospital las formas resistentes a tratamiento tópico o complicadas (90% en asistencia primaria y 60% en centros especializados)¹¹. La forma más frecuente es la idiopática, HLA-B27+ en la mitad de los casos (>70% en unilaterales no granulomatosas). Los casos B27+ son propios de varones, jóvenes, unilaterales, muy plásticos y recidivantes). HLA-B27 está presente en el 8% de la población (con una frecuencia mayor en pacientes con espondilitis anquilosante [EA] principalmente, síndrome de Reiter, artritis psoriásica, y enfermedad inflamatoria intes-

Tabla 6.- Uveítis posterior		
Grupo	Posible etiología	Estudios complementarios
Primaria	<p>Principales</p> <p>Con uveítis intermedia (V)</p> <p>Sin uveítis intermedia (V)</p>	<p>Rutina: hemograma, VSG, glucosa, urea, Na, K, Ca, creatinina, bioqu. hepática, proteinogr., orina, Mantoux, serología (toxoplasma-herpes-CMV-lúes-VIH). Rx tórax.</p>
Secundaria	<p>Frecuentes</p> <ol style="list-style-type: none"> Toxoplasmosis (CR). Behçet (V). Sarcoidosis (V). Candidiasis (CR). CMV-SIDA (CR/V). Histoplasmosis (CR). <p>Infrecuentes</p> <ol style="list-style-type: none"> Enf. de Eales (V). Lupus eritematoso (V). Poliarteritis nodosa (V). Granulom. Wegener (V). Enf. Churg-Strauss (V). Necr. retiniana aguda (V). Toxoplasmosis (V). Vogt-Koyanagi (EC). Sarcoidosis (CR). TBC/Sífilis (CR). Toxocara (CR). Endoft. Bacteriana (CR). <p>Excepcionales</p> <ol style="list-style-type: none"> TBC/Sífilis (V). Esclerosis múltiple (V). Oftalmia simpática (EC). Mascarada. 	<p>Específicos: (sugeridos por H³C³/exploración).</p> <p>Serología</p> <p>Protocolizado.</p> <p>ECA, balance P/Ca, gammagr. Galio, Func. resp.</p> <p>Valorar SIDA.</p> <p>Valorar SIDA.</p> <p>Valorar SIDA</p> <p>ANA. Protocolizado.</p> <p>ANA. ANCA. Estudio protocolizado.</p> <p>ANA. ANCA. Estudio protocolizado.</p> <p>ANA. ANCA. Estudio protocolizado.</p> <p>Valorar SIDA.</p> <p>Serología</p> <p>Estudio ORL, punción lumbar.</p> <p>ECA, balance P/Ca/gammagr. Galio/func. resp.</p> <p>Investigación microbiológica/clínica específica .</p> <p>Serología.</p> <p>Valorar inmunodepresión/SIDA.</p> <p>Investigación microbiológica/clínica específica .</p> <p>Estudio neurológico/RNM/LCR/Pot. evocados</p>
<p>Especial atención a: antecedentes familiares 2, 16, 19, piel/mucosas 2-5, 8-12, 14-16, 19, locomotor 2, 3, 8-11, 15, venéreas 16, 19 hepatoesplenomegalia/adenopatías 3, 15, riñón 3, 8-11, 15, SNC 3, 8-11, 15.</p> <p>En caso de vasculitis considerar la pertinencia de estudio de síndrome antifosfolípido.</p> <p>Claves: V= vasculitis; CR=coriorretinitis; EC=epiteliocoroiditis.</p>		

tinal). Solo el 1% de los pacientes HLA-B27 (+) desarrollan UA. El riesgo de EA en pacientes HLA-B27+ sin clínica articular (con o sin UA) es bajísimo, por lo que no está justificado realizar estudios radiográficos articu-

lares en dicha situación (lo mismo cabe decir para la realización de estudios radiológicos o endoscópicos digestivos en ausencia de síntomas de enteropatía inflamatoria). En la tabla 4 se resumen las asociaciones

más frecuentes, infrecuentes y excepcionales con UA aguda. Existen determinados "patrones" que facilitan el diagnóstico¹².

a) El patrón *unilateral recidivante* es típico de UV post-interven-

ción de cataratas, asociada a HLA-B27, del síndrome de Posner y herpética.

b) el *patrón hipertensivo agudo*, de la herpética, toxoplásmica, asociada a sarcoidosis y síndrome de Posner.

c) el *hipopión* sugiere infección intraocular, asociada a HLA-B27 o a EB.

d) los *precipitados queráticos difusos* son típicos de la heterocrómica de Fuchs, herpética, sarcoidosis y toxoplasmosis y los *nódulos iridianos*, de la sarcoidosis (nódulos de Koeppe y Busacca).

4.2.- UA crónica cursa con discreto dolor; enrojecimiento y fotofobia son mucho menos evidentes que en la UA mientras que la turbidez visual es mucho mayor. Sin tratamiento tiende a secuelas graves que amenazan la visión: queratopatía en banda, cataratas, leucocoria, edema macular... En la tabla 4 se describen las causas más frecuentes y las técnicas de estudio aconsejadas cuando se sospechan estas entidades. Requiere especial mención la *UA asociada a artritis crónica juvenil* (ACJ) que suele aparecer en los 5 primeros años del cuadro articular. Es, habitualmente, bilateral, indolente y oligosintomática hasta que se desarrollan complicaciones graves o pérdida de visión. La afectación ocular puede preceder a la articular y no existe paralelismo entre ambas. Sin tratamiento puede llevar a la ceguera y el pronóstico mejora con el diagnóstico y tratamiento precoz. Por lo tanto, preventivamente, se recomienda una valoración oftalmológica inicial en el momento del diagnóstico

del cuadro articular y, posteriormente, vigilancia estrecha que se escalona en función de la gravedad y la frecuencia de las UV en los distintos grupos de ACJ¹³:

a) en niñas con formas oligo/poliarticulares, ANA (+) y evolución de la artritis <4 años: examen oftalmológico cada 3-4 meses.

b) en niños con formas oligo/poliarticulares, ANA (-) y evolución de la artritis >4 años: examen cada 6 meses

c) en formas sistémicas y en los grupos citados, tras 7 años de evolución, revisión anual.

Este esquema deja de tener valor en el caso de que se documente la presencia de UV; a partir de entonces deben realizarse siempre valoraciones trimestrales o, de inmediato, siempre que haya síntomas de reactivación.

5.- UVEITIS INTERMEDIA (TABLA 5)

La sintomatología inicial es muy inespecífica: visión borrosa, disminución de agudeza visual, miodesopias (moscas volantes) sin dolor ni fotofobia. Es característica la presencia de "bancos de nieve". Presenta un amplio espectro de gravedad, desde formas banales a devastadoras. Es bilateral en 75% de los casos, con actividad inflamatoria crónica indolente de bajo grado, y reagudizaciones. La complicación más grave y frecuente es el edema macular, que cursa con pérdida visual y puede ser irreversible. Hay cierta confusión entre los términos "uveítis intermedia" y "pars planitis" (PP). Se reserva el primero para los casos asociados a enfermedad sistémica y el segundo para las formas idiopáticas¹⁴. Se afirma que la

PP se asocia a esclerosis múltiple (EM) en 16-18% de casos, aunque en nuestra experiencia esta asociación es mucho más baja¹⁵, y se describe la existencia de PP en el 3-27% de los pacientes con EM. Nosotros no observamos la asociación entre PP y HLA-DR¹⁵ mencionada en la literatura^{15,16}.

6.- UVEITIS POSTERIOR (UP).

En este grupo las opciones diagnósticas son aún mayores y por regla general tienen una peor evolución. Es muy importante para orientar el diagnóstico tener en cuenta^{2,3}:

a) determinadas características del paciente: en individuos sanos la causa más frecuente es la toxoplasmosis; en adictos a drogas por vía intravenosa, la candidiasis; y en infectados por VIH, el citomegalovirus.

b) las características predominantes de la lesión: en retinitis hay que sospechar, en primer lugar, herpesvirus con o sin SIDA u otra causa de inmunodepresión subyacente¹⁷; en coroiditis, tuberculosis; en coriorretinitis toxoplasmosis; y en vasculitis, EB o enfermedad de Eales.

Pueden observarse desprendimientos de retina (tabla 6); las características de dicho desprendimiento, observadas por el oftalmólogo, resultan de gran ayuda para orientar la etiología, siempre con el apoyo de la valoración clínica general (ejemplo característico es el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, en el que las manifestaciones neurológicas y cutáneas permiten establecer el diagnóstico con facilidad)¹⁸.

En la tabla 7 se enumeran los procesos que con mayor frecuen-

Tabla 7.- Desprendimiento de retina en uveítis.		
Unilateral	Seroso	Toxoplasma (retinitis, vitritis) Tuberculosis (coroiditis, no vitritis, tbc miliar) Escleritis posterior Artritis reumatoide; otras causas de esclerouveítis.
	Traccional	Citomegalovirus (Inmunodepresión, SIDA, no vitritis, paravenoso) Necrosis retiniana aguda. (Inmunodeprimido o no, arteritis, vitritis, periférico, no hemorragias) Toxoplasmosis (retinitis, vitritis, no hemorragias)
Bilateral	Seroso	Síndrome de VKH (Bullas, sistémico) Oftalmía simpática (Traumatismo, nódulos de epitelio pigmentario)
	Traccional	Citomegalovirus. Necrosis retiniana aguda.

cia se asocian a UP indicando las particularidades oftalmológicas predominantes en cada uno de ellos. Aparte de las características orientadoras (del paciente y de la lesión ocular), insistimos una vez más, en que el estudio de un paciente con UP debe dirigirse siempre en función de la presencia o ausencia de manifestaciones sistémicas propias de los procesos citados en esta tabla. Un ejemplo característico de mala práctica es la solicitud de anticuerpos antinucleares, sistemáticamente, en todo paciente con uveítis, tenga o no rasgos evocadores de lupus eritematoso sistémico (LES) o determinaciones micro-serológicas sin ninguna base clínica o epidemiológica. La posibilidad de falsos positivos es muy alta y puede inducir graves confusiones.

7.- EPISCLERITIS, ESCLERITIS, ESCLEROUVEÍTIS.

Aunque anatómicamente está fuera de la úvea, la esclera tiene un íntimo contacto con ella y com-

parte la susceptibilidad a procesos inflamatorios y la frecuente asociación con enfermedades sistémicas¹⁹ o infecciosas. Su afectación cursa con importante signos inflamatorios locales, ingurgitación de vasos y dolor. Por regla general, la episcleritis (limitada a capas más superficiales) es un proceso banal, puede autolimitarse y no requiere ulteriores estudios. La escleritis (con afectación extensa de la esclera), por el contrario, puede tener complicaciones oftalmológicas graves (esclero-uveítis, catarata y glaucoma) y se asocia a infecciones (como tuberculosis, herpes simple, varicela-zoster, sífilis y lepra) en un 7%, y a enfermedades sistémicas en un 34-45% fundamentalmente a artritis reumatoide (10-18%) y enfermedad de Wegener (3,8-8%) pero también a cualquier vasculitis (panarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, arteritis de células gigantes, síndrome de Cogan), ECJ, LES, espondiloartropatías (EA, enfermedad de Reiter, enteropatías inflamatorias, artritis psoriásica),

policondritis recidivante, EB, sarcoidosis o síndrome de Sweet). Así mismo, se describe su asociación (en un 2%) a un grupo misceláneo (gota, cáusticos, cuerpos extraños, atopia, rosácea o fármacos). En los casos asociados a enfermedades sistémicas la escleritis puede ser la primera manifestación y resulta obligada la investigación en este sentido²⁰.

8.- CONCLUSIONES.

La colaboración en el manejo de los pacientes con UV, por parte del internista, entraña en primer lugar una fase de aproximación diagnóstica para determinar si se trata de un proceso infeccioso o autoinmune. Como punto de partida, además de la impresión del oftalmólogo acerca de un posible origen infeccioso (rasgos evocadores de UV vírica o toxoplásmica), la presencia de determinadas características generales del paciente, como estados de inmunodepresión (por SIDA, farmacológica, por desnutrición, por sepsis u otras causas) o de ruptura de la in-

tegridad ocular (trauma o cirugía) van a favor de un origen infeccioso. La ausencia de estos rasgos apoya, por el contrario, un origen autoinmune de la inflamación. Muy en segundo lugar, nuestra función es aclarar si estamos ante una UV primaria o, bien, englobada dentro de un proceso sistémico para lo que es preciso establecer un sistema de prioridades para los estudios complementarios basado estrictamente en los datos de la anamnesis y de la exploración clínica (para lo que hemos expuesto nuestra propia sistemática). No obstante, esta segunda fase no debe retrasar, cuando a juicio del oftalmólogo la gravedad del caso lo requiere, una actuación terapéutica precoz. El objetivo fundamental de una Unidad de UV es preservar la visión, siempre muy por delante de “poner una etiqueta”. Cuando el Oftalmólogo nos envía un paciente le hacemos, antes que nada, la siguiente pregunta (si no nos lo ha aclarado previamente): “¿Es urgente comenzar el tratamiento o podemos esperar?”



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
- 2.- Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, Hernández-García C. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997;40:358-70.
- 3.- Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz HM et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center-analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009; 36:127-36.
- 4.- Feltkamp TEW. HLA and uveítis. *International Ophthalmology* 2004; 14:227-333.
- 5.- Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López-Checa F. Tipificación HLA, serológica y molecular, en pacientes andaluces con enfermedad de Behçet. Correlaciones genético-clínicas. *Med Clin* 1996; 106:121-5.
- 6.- González-Escribano MF, Morales J, García-Lozano JR, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Núñez-Roldán A et al. TAP polymorphism in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:386-8.
- 7.- Drancourt M, Berger P, Terrada C, Boudaghi B, Conrath J, Raoult D et al. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:167-76.
- 8.- Galvan Cano J M, Rueda Rueda T, Sánchez Román J. Pars planitis bilateral y Fiebre Q (Coxiella Burnetti). Libro de Comunicaciones a la XXII Reunión Nacional de Uveítis. SEMU / GEMU. Valencia del 27 al 28 de febrero de 2009. Pag. 40.
- 9.- Gómez L, Rueda T, Pulido C, Sánchez-Román J. Toxocariasis ocular. A propósito de un caso ocular toxocariasis. A case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 83: 49-52.
- 10.- Gómez Vidal MA, Santos Lacombe M, Omar Mohamed M. Uveítis. En: Fernández-Pérez J, Alañón Fernández FJ, Ferreiro López S, editores. *Oftalmología en atención primaria*. Alcalá la Real (Jaén): Formación Alcalá, 2003; p. 177-198.
- 11.- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35-46.
- 12.- Segura A. Patrones uveíticos anteriores. *Annals d'Oftalmologia (Monográfico de Uveítis)* 2004;12:258-63.
- 13.- Edelsten C, Lee V. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 51-6.
- 14.- Kaplan HJ, Tessler H, Goldstein DA. American Uveitis Society Winter Symposium, January 1997. *Ocul Immunol Inflamm* 1997; 5: 283-6.
- 15.- Mantrana ME, Rueda T, Pulido C, Sánchez Román J. Pars planitis, revisión de 24 casos. Libro de Casos Clínicos de la 18ª Reunión Nacional del Grupo Español Multicéntrico de Uveítis. Madrid: Grupo Español Multicéntrico de Uveitis. 2005. Pag. 28-28.
- 16.- Oruc S, Duffy BF, Mohanakumar T et al. The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 657-9.
- 17.- Carrillo Pacheco S, Vázquez Marouscheck MC, López-Checa F, Sánchez Román J. Progressive outer retinal necrosis in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:102-4.
- 18.- García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Rueda Rueda T, Pulido Aguilera MC et al. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Características de un grupo de pacientes andaluces. *Rev Clín Esp* 2006; 206: 388-91.
- 19.- Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:219-26.
- 20.- Varela JM, Sánchez Román J, Bravo Ferrer J, López Checa F, Gavilán F y Andreu J. Escleritis necrosante como forma de presentación de la granulomatosis de Wegener. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17:59-61.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Dr. Roberto Gallego Pinazo ¹, Dr. David Salom Alonso ¹, Dr. Salvador García Delpech ¹, Dr. Manuel Díaz Llopis ^{1,2}

¹ Hospital Universitario La Fe de Valencia. Servicio de Oftalmología

² Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

1. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Los trastornos inflamatorios oculares cuentan con un gran potencial de pérdida visual. A la hora de afrontar el tratamiento de un paciente con uveítis es primordial diferenciar si nos encontramos ante un episodio agudo, una fase interbrote o una uveítis crónica, puesto que las actitudes terapéuticas son del todo distintas en cada una de estas circunstancias. Así, en casos de uveítis aguda la estrategia terapéutica debe ser más agresiva y enfocada a corto plazo a fin de controlar de forma rápida y efectiva la actividad inflamatoria intraocular. Para ello el tratamiento fundamental son los corticoides.

En cambio, el tratamiento de los episodios interbrote o las uveítis crónicas requieren una perspectiva temporal más amplia. El planteamiento debe entonces ser moderado y a largo plazo con el objetivo de emplear la mínima cantidad y dosis de fármacos para controlar la inflamación y, al mismo tiempo, inducir el menor número de efectos secundarios no deseados. En este caso se pueden contemplar cinco escalones secuenciales bien definidos que de

manera consecutiva se irán adoptando en casos refractarios al tratamiento pautado (Figura 1).

2. FÁRMACOS EMPLEADOS EN LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

2.1 CORTICOIDES

Los corticoides juegan un papel primordial en el control del brote inflamatorio agudo. Sin embargo, la terapia corticoidea aislada, a largo plazo, es incapaz de controlar la inflamación ocular y por lo tanto de prevenir la pérdida visual en los pacientes con uveítis crónicas y debe, desde el inicio, asociarse a otros inmunosupresores "ahorradores de corticoides", generalmente como primera elección la Ciclosporina A o el Metotrexato.

a. Corticoides en el brote inflamatorio agudo:

Corticoides colirios

Son útiles cuando existe inflamación en el segmento anterior. Los efectos secundarios más relevantes son el aumento de la presión intraocular (PIO) y el desarrollo de cataratas, comunes a los corticoides peri e intraoculares.

Corticoides perioculares

Se administran con una jeringa de insulina y una aguja de 25G, generalmente en la región infero-

externa del globo. El más utilizado es el acetónido de Triamcinolona (TRIGON®), del que se administran 40 mg en 1 ml, repetible hasta un máximo de 5-10 veces con intervalos habitualmente trimestrales.

Corticoides intraoculares

Las inyecciones intravítreas de acetónido de Triamcinolona [4-20 mg en 0,1 ml (TRIGON®)] o de Fosfato de Dexametasona [0,4mg en 0,1 ml (FORTECORTIN®)] se reservan para brotes muy graves que afecten a la mácula y/o nervio óptico (segmento posterior). Se han mostrado seguros y eficaces en el tratamiento del edema macular uveítico ⁽¹⁾. Las posibles complicaciones que pueden desarrollar son aumento de PIO (glaucoma), cataratas y endoftalmitis infecciosa o estéril ⁽²⁾.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos orales son especialmente útiles en el control del brote inflamatorio agudo a dosis de 1-1,5 mg/kg/día de Prednisona oral (DACORTIN®). Una vez controlada la inflamación se irá disminuyendo la dosis progresivamente, por ejemplo empezando por reducir 10mg cada 3 días hasta alcanzar 30mg diarios; entonces reduciremos cada vez

menos dosis en intervalos cada vez mayores de tiempo, hasta llegar a una dosis segura de 5 a 10 mg/día, que puede mantenerse durante meses e incluso años (3).

Menos utilizada en el brote agudo de las uveítis, pero igualmente efectiva, es la administración de 1000mg diarios durante 3 días de Metilprednisolona vía intravenosa. Sin embargo será el tratamiento de elección si se asocia afectación del sistema nervioso central (p.e. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada). Existe la alternativa de administrar por vía oral estas megadosis de corticoides en una toma única de 1 gramo de Metilprednisolona (SOLUMODERIN®) mezclado con zumo de naranja y asociando suplementos de potasio (BOI-K®) (4).

b. Corticoides de mantenimiento a largo plazo

Corticoides sistémicos

Los corticoides orales, como terapia de mantenimiento, se deben emplear siempre asociados a otros inmunosupresores. Suelen utilizarse dosis de Prednisona (DACORTIN®) de 5-10 mg diarios, que son seguras y no tienden a inducir efectos secundarios a largo plazo para los pacientes. Para evitar en lo posible el desarrollo de efectos secundarios se recomienda la realización de ejercicio físico diario, restricción en la dieta de los hidratos de carbono, así como asociar suplementos de calcio y vitamina D diarios (IDEOS® 2 comprimidos diarios) y de bifosfonatos semanales (FOSAMAX® 1 comprimido semanal), control de la tensión arterial y analítica completa cada 3-5 meses.

Depósitos de corticoides intravítreos
Existen diversos implantes intraoculares que liberan de forma prolonga-



FIGURA 1. Escalones terapéuticos secuenciales en uveítis no infecciosas. El paso al siguiente escalón supone la asociación de éste con el anterior.

da diferentes corticoides (5). Los depósitos intravítreos de Fluocinolona (RETISERT®, MEDIDUR®), Dexametasona (POSURDEX®) o Triamcinolona (SURMODICS®) son sistemas que evitan los efectos sistémicos de los corticoides consiguiendo altos niveles intraoculares durante meses o años (Figuras 2 y 3). Cuentan con un riesgo seguro de catarata (100%) y una alta probabilidad de glaucoma (30%).

2.2. INHIBIDORES DE LINFOCITOS T

Ciclosporina A

La Ciclosporina A (CsA) (SANDIMMUN®) es un fármaco inmunosupresor que actúa sobre las células T circulantes y, por ello, su efecto es más rápido que el de otros inmunosupresores clásicos (Azatioprina, Clorambucilo...), pudiendo observarse su eficacia máxima entre los 7 y 15 días tras el inicio del tratamiento. Al no ser citotóxica sobre los linfocitos, su efecto es dosis dependiente y reversible. Se recomienda una dosis de inicio de 3-5 mg/kg/día

para, una vez controlada la inflamación, reducir 1 mg/kg/día hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-3 mg/kg/día (6). Los principales efectos secundarios son la disfunción renal, la hipertensión arterial, la gingivitis y el hirsutismo.

Tacrolimus

El Tacrolimus (FK-506) (PROGRAF®) es un macrólido que cuenta con una potente actividad supresora sobre las células T, la proliferación de linfocitos B dependientes de los T helpers, la formación de linfoquinas y la expresión del receptor para la interleuquina 2. La dosis administrada oscila entre 0,05 y 2 mg/kg/día vía oral (7). Es algo más potente, pero mucho más costoso y difícil de obtener en el Sistema Nacional de Salud, que la CsA. Los efectos secundarios son similares a los de la CsA y, de hecho, la utilización simultánea de ambos es incompatible.

2.3. ANTIMETABOLITOS

Azatioprina

La Azatioprina (IMUREL®) es un fármaco inmunosupresor que interfiere

con la incorporación de purina en el DNA. La dosis utilizada habitualmente es de 50 a 100 mg al día. Actualmente se puede predecir la respuesta a la Azatioprina mediante la determinación en sangre del nucleótido 6-Tioguanina (8). Como efectos secundarios más frecuentes puede desarrollar hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales y mielosupresión.

Metotrexato

El Metotrexato presenta una moderada acción inmunosupresora, pero cuenta con un excelente perfil de seguridad y tolerancia. En las uveítis se administran por vía oral entre 7,5 y 15 mg en dosis única semanal y su utilidad fundamental es la de servir de “ahorrador de corticoides”. Es el fármaco inmunosupresor de elección en sarcoidosis, en la infancia o para asociar a fármacos biológicos. Los efectos secundarios más frecuentes son las citopenias y los síntomas digestivos.

Micofenolato Mofetilo

El Micofenolato de Mofetilo (CELLCEPT®) bloquea la síntesis de DNA mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. La dosis utilizada va desde 500 mg a 2 g diarios. En pacientes con uveítis es un fármaco útil para ser asociado a los corticoides y la ciclosporina (9). Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales.

2.4. AGENTES ALQUILANTES

En general, los agentes alquilantes son inmunosupresores en desuso por los importantes problemas que asocian. Por un lado, a largo plazo, pueden inducir la aparición de neoplasias (leucemias, linfomas); por otro, pueden presentar un efecto “explosivo” sobre el sistema hema-

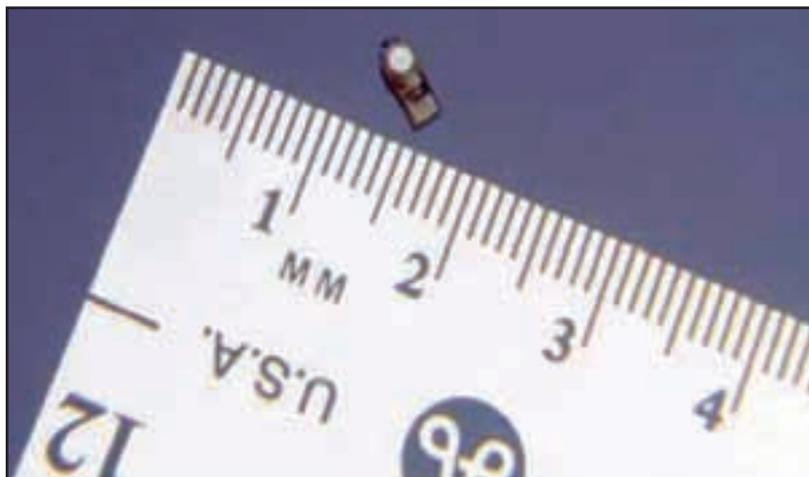


FIGURA 2. Implante RETISERT® que libera fluocinolona de forma prolongada durante 36 meses



FIGURA 3. Implante MEDIDUR® que libera fluocinolona (izquierda) e implante SURMODICS® que libera triamcinolona (derecha)

topoyético (“todo o nada”), produciendo pancitopenias bruscas. En sujetos jóvenes debe evitarse su empleo, reservándose exclusivamente para casos especialmente refractarios de uveítis en ancianos.

Clorambucilo

El Clorambucilo (LEUKERAN®) es un agente alquilante de acción lenta. La dosis utilizada es de 2-5mg/día. Se tarda de 1 a 3 meses para observar el efecto inmunosupresor. Puede emplearse en forma de dosis de choque con incremento y reducción progresivas de las dosis (10).

Ciclofosfamida

La Ciclofosfamida (CITOXAN®) es un agente alquilante de acción rápida que se administra a dosis de 20-100mg al día por vía oral. Los pulsos de 750-1000mg de Ciclofosfamida

intravenosa cada 4 semanas, también se han mostrado eficaces en casos resistentes, siendo esta una vía de administración alternativa muy atractiva que reduce la toxicidad sobre el sistema urinario. Es típica la cistitis hemorrágica como efecto adverso, debiendo recomendar la ingesta abundantes de líquidos durante el tratamiento.

2.5. TERAPIAS BIOLÓGICAS

La progresiva mejoría del conocimiento básico del sistema inmune ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos conocidos como biológicos. Éstos constituyen uno de los avances más notorios en los últimos años en el tratamiento de las uveítis no infecciosas. Incluyen gran variedad de fármacos con mecanismos de acción diferentes pero que, por lo general, incluyen a anticuerpos mo-

noclonales, dirigidos contra marcadores de superficie celular, o a formas recombinantes de moléculas inhibitorias naturales.

Previamente al inicio del tratamiento con terapias biológicas, es imprescindible descartar la existencia de patologías como tuberculosis latente o enfermedades desmielinizantes, que pueden ser agravadas con el uso de estos tratamientos.

Infliximab

El Infliximab (REMICADE®) es un anticuerpo monoclonal quimérico cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear el TNF- α , una citoquina producida por gran variedad de células que presenta múltiples actividades proinflamatorias. La administración consiste en infusión intravenosa de 5-10 mg/kg de Infliximab cada 1-2 meses. Una vez conseguida la inactivación de la enfermedad se disminuye al máximo la dosis de corticoides (5-15 mg/día) y la dosis y número de fármacos inmunosupresores para mantener al paciente libre de brotes. El Infliximab es considerado como un fármaco con baja toxicidad aunque son frecuentes las reacciones durante la infusión, generalmente tratadas sin consecuencias con antihistamínicos y analgésicos. Es conveniente asociar Metotrexato a fin de disminuir la producción de autoanticuerpos asociada a las infusiones múltiples.

Adalimumab

El Adalimumab (HUMIRA®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra el TNF- α , que se administra en inyección subcutánea a dosis de 40mg cada 2 semanas. Cuando hemos observado recurrencias con esta pauta administramos 40mg de Adalimumab semanalmente, mejorando el con-

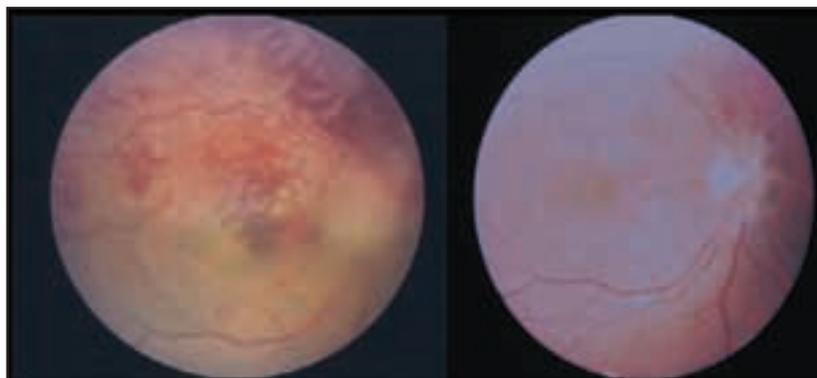


FIGURA 4. Paciente con tromboflebitis en el ojo derecho secundaria a Enfermedad de Behçet. Aspecto inicial (izquierda) y tras 4 semanas de tratamiento con prednisona y ciclosporina A (derecha)

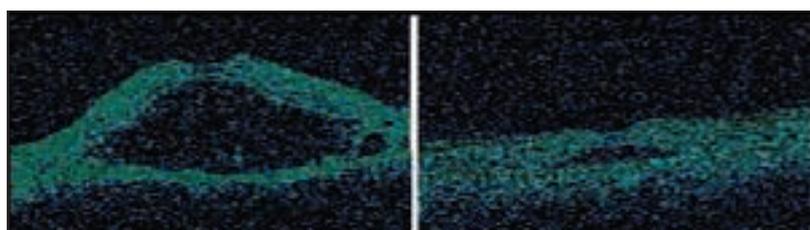


FIGURA 5. Paciente con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. La imagen muestra la tomografía de coherencia óptica de la mácula del ojo derecho al debut, con desprendimiento seroso marcado (izquierda) y la extraordinaria mejoría tras 4 días de megadosis orales de Metilprednisolona (derecha)

trol de la enfermedad ⁽¹¹⁾. El efecto secundario más frecuente del Adalimumab es el desarrollo de una reacción autolimitada en lugar de la inyección.

En resumen, el Adalimumab cuenta con las siguientes ventajas frente al Infliximab: al ser totalmente humanizado tiene mucho menor riesgo de desarrollar reacciones; además, la administración subcutánea es más cómoda, tanto para el paciente como para el médico (totalmente ambulatorio, sin ingreso hospitalario y sin hacer uso del hospital de día). Por todo ello, se constituye en el tratamiento biológico de elección en uveítis.

Etanercept

El Etanercept (ENBREL®) es un análogo del receptor del TNF que se une a las citoquinas libres TNF- α y TNF- β bloqueándolas. Se administra vía subcutánea a dosis de 0,4mg/kg dos

veces a la semana. Consideramos que es un fármaco de escasa utilidad en el tratamiento de las uveítis, dado que su eficacia es muy inferior a la de Infliximab o Adalimumab.

Alemtuzumab

El Alemtuzumab (CAMPATH®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la molécula CD52 que se encuentra en la superficie de linfocitos y monocitos. Existe experiencia respecto a su uso en las inflamaciones oculares documentada en casos puntuales ⁽¹²⁾.

Rituximab

El Rituximab (MABTHERA®) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo la muerte celular por apoptosis. Dada su actividad, es especialmente útil en los síndromes mascarada por linfomas intraoculares. La experiencia en el

contexto de las inflamaciones intraoculares se limita a casos clínicos puntuales⁽¹³⁾.

Efalizumab

Efalizumab (RAPTIVA®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina CD11a, subunidad alfa de la proteína LFA-1 que participa en la presentación de antígenos y en la adhesión de los linfocitos T al endotelio vascular. Se administra una dosis semanal de 125 mg por vía subcutánea. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento del edema macular asociado a uveítis intermedias y posteriores⁽¹⁴⁾.

Daclizumab

El Daclizumab (ZENAPAX®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la subunidad- α del receptor de la IL-2 en la superficie de los linfocitos T alterando su diferenciación y proliferación⁽¹⁵⁾. A pesar de su gran eficacia y excelente tolerancia, este fármaco va a ser retirado en el presente año por el propio laboratorio.

Tocilizumab

El Tocilizumab (ACTEMRA®) es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de la IL-6, siendo útil en casos de artritis reumatoide refractaria a terapias biológicas.

2.6.FÁRMACOS BIOLÓGICOS INTRAVÍTREOS

Inhibidores del Factor Vascular de Crecimiento Endotelial (VEGF)

El edema macular cistoideo (EMC) es una de las principales causas de alteración visual permanente en el contexto de la inflamación intraocular⁽¹⁶⁾. Si bien los tratamientos que redu-

cen dicha inflamación suelen mejorar el engrosamiento del territorio macular, en ocasiones puede existir un EMC refractario a la terapia antiinflamatoria. Asimismo, pueden desarrollarse complejos neovasculares subretinianos inflamatorios en la región macular que produzcan un deterioro visual notable. En estos casos, el empleo de fármacos inhibidores del VEGF puede resultar de gran utilidad dado que cuentan con una extraordinaria efectividad en neutralizar el aumento de la permeabilidad vascular a nivel local. No obstante, el efecto se prolonga sólo durante un período de tiempo tras su administración (4-6 semanas habitualmente). Se inyectan bajo anestesia tópica mediante una punción intraocular en la cavidad vítrea a través de la pars plana del ojo con una aguja de 30 ó 32 Gauge. Los fármacos inhibidores del VEGF de que disponemos en la actualidad son Bevacizumab (AVASTIN®), Pegaptanib (MACUGEN®) y Ranibizumab (LUCENTIS®). Existen publicaciones que confirman la eficacia de estos agentes frente al EMC secundarios a uveítis^(17,18), por lo que deben tenerse en consideración al plantear una estrategia terapéutica.

Plasmina Autóloga

La inyección intravítrea de plasmina autóloga produce una vitreólisis farmacológica que puede resultar de gran utilidad en la resolución de EMC refractarios asociados a uveítis. La técnica de obtención de plasmina es sencilla a partir del plasma del propio paciente mezclado con uroquinasa⁽¹⁹⁾ y su empleo puede evitar la cirugía de vitrectomía en casos seleccionados.

3.SEGUIMIENTO

Para el seguimiento de los pacientes con uveítis no infecciosas nos tendremos que fijar en 4 aspectos:

1) Monitorización de la aparición de brotes agudos, pues su frecuencia nos indicará el grado de control inmunosupresor que tenemos del paciente. Como regla general debemos considerar que un paciente está mal controlado y, por lo tanto, precisa subir un escalón en el plan terapéutico cuando el paciente presente cualquier brote agudo en un año relativamente grave (agudeza visual por debajo del 50% inicial).

2) Monitorización del desarrollo de complicaciones oftalmológicas como el desarrollo de cataratas, edema macular quístico, glaucoma, neovascularización retiniana o hemorragias vítreas. Estas complicaciones por sí solas pueden ser causa de una disminución grave de la agudeza visual si no se detectan y tratan correctamente.

3) Monitorización del desarrollo de efectos adversos sistémicos de los tratamientos empleados. Basta con la realización trimestral de una analítica completa comprobando función renal y hepática, hemograma y control de tensión arterial.

4) Vigilar las posibles manifestaciones generales de las distintas patologías autoinmunes que estamos tratando para poder alertar a los médicos internistas que tengamos alrededor.

4.PERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Una uveítis no infecciosa, por lo general, obliga a diseñar y comenzar un *tratamiento crónico anti-recidivas* por el riesgo potencial de cegue-

ra uni o bilateral en cualquier futuro brote. El tratamiento deberá ser mantenido al menos entre 1 y 10 años, dependiendo de la patología y del caso particular.

Dicho *tratamiento anti-recidivas* debe comenzar con.

1. Corticoides orales a dosis bajas: Prednisona (DACORTIN®), 5-10 mg/día.

Prevención de efectos secundarios cortisónicos: Vitamina D + Calcio (IDEOS® 2 comprimidos al día) y Bifosfonatos (FOSAMAX® 1 comprimido a la semana).

2. Ciclosporina A (SANDIMUN®), 3-5 mg/kg/día en pacientes menores de 40 años.

Metotrexato sería una buena alternativa a la CsA.

3. Azatioprina (IMUREL®) o Micofenolato (CELLCEPT®) son el tercer escalón terapéutico si siguen existiendo episodios inflamatorios.

Tacrolimus (PROGRAF®) sería una alternativa a ellos, recordando no asociarlo con la Ciclosporina.

4. En caso de recidivas a pesar de lo anterior el Adalimumab (HUMIRA®) es el tratamiento de elección, aunque existen otras opciones (Infliximab, Daclizumab). Su alta eficacia y mayor experiencia hacen plantear el ascenderlos al segundo o tercer escalón.

5. En último lugar, aunque debe procurarse evitar su empleo, quedaría la asociación de agentes alquilantes como Clorambucilo (LEUKERAN®) o Ciclofosfamida (CITOXAN®).

ma: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(2): 139-149.

2. Wang LC, Yang CM. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13(4): 295-300.

3. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm R, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4): 492-513.

4. Pascual AM, Boscá I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol.* 2008; 15(3): 284-288.

5. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(9): 1191-1201.

6. Díaz-Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behçet's disease: a long-term study. *Curr Eye Res.* 1990; 9 Suppl: 17-23.

7. Figueroa MS, Ciancas E, Orte L. Long-term follow-up of tacrolimus treatment in immune posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(1): 69-74.

8. Roblin X, Biroulet LP, Phelip JM, Nancey S, Florie B. A 6-thioguanine nucleotide threshold level of 400 pmol/8 x 10(8) erythrocytes predicts azathioprine refractoriness in patients with inflammatory bowel disease and normal TPMT activity. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(12): 3115-3122.

9. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet.* 1995; 345: 1321-1325.

10. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, Sahin O, Tessler HH. Long-term follow-up

of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2002; 109: 370-377.

11. Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, Quijada A, Romero FJ. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; 24(3): 351-361.

12. Dick AD, Meyer P, James T, Forrester JV, Hale G, Waldmann H, Isaacs JD. Campt-1H therapy in refractory ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 107-109.

13. Sadreddini S, Noshad H, Molaeeferd M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2008; 18: 306-308

14. Faia LJ, Yeh S, Wroblewski KJ, Lew J, Nussenblatt RB. Efalizumab (Raptiva) for the Treatment of Macular Edema Associated With Intermediate or Posterior Uveitis American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. Scientific poster communication (P0138). Atlanta. 2008

15. Hernández Garfella ML, Díaz-Llopis M, Salom D, Cervera E. Recurrent uveitis and therapy with monoclonal antibody (daclizumab). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004; 79(12): 593-598.

16. Tranos PG, Wickregmashinge SS, Strangos NT. Macular Edema. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49: 470-490.

17. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina.* 2008; 28: 41-45.

18. Amselem L, Díaz-Llopis M, Cervera E, Salom D, Fuste F, Montero J. Pegaptanib sodium for acute retinal necrosis-induced macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2008.

19. Díaz-Llopis M, Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Romero FJ. Intravitreal autologous plasmin without associated-vitreotomy. Pharmacological vitreolysis, a perfeccionated method using urkinase. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 22(9): 1180-1182.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular ede-

UVEÍTIS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS



Cristina Tomás Jiménez y Jorge Parra Ruiz

Servicio de Medicina Interna. Clínica Inmaculada Concepción. ASISA. Granada

Muchos autores clasifican las uveítis en dos grandes grupos: infecciosas y no infecciosas, denominándose autoinmunes a estas últimas (1). Esta distinción es en ocasiones complicada, ya que el no identificar inicialmente un origen infeccioso no excluye tal diagnóstico, bien por no ser evidente en un principio o por no disponer de las técnicas adecuadas. Así mismo, el hecho de que las uveítis infecciosas y no infecciosas puedan manifestarse con los mismos signos y síntomas, y que las respuestas inmunes sean similares en muchos aspectos, contribuye a complicar un poco más la diferenciación entre los dos grupos. La importancia de conocer la etiología radica en el hecho de que las uveítis de causa infecciosa tienen, en muchas ocasiones, un tratamiento específico, y su desconocimiento puede comportar una demora en el inicio del mismo o, peor aún, un tratamiento inadecuado, con la consiguiente progresión de la enfermedad lo que puede ocasionar la pérdida de visión.

Afortunadamente, muchas de las uveítis infecciosas son banales y no trascendentes, especialmente aquellas de etiología vírica (i.e. un primer brote de iritis aguda, no granulomatosa, unilateral, de intensidad media, que responde al tratamiento con esteroides tópicos de forma rápida y sin recurrencias), por lo que no es

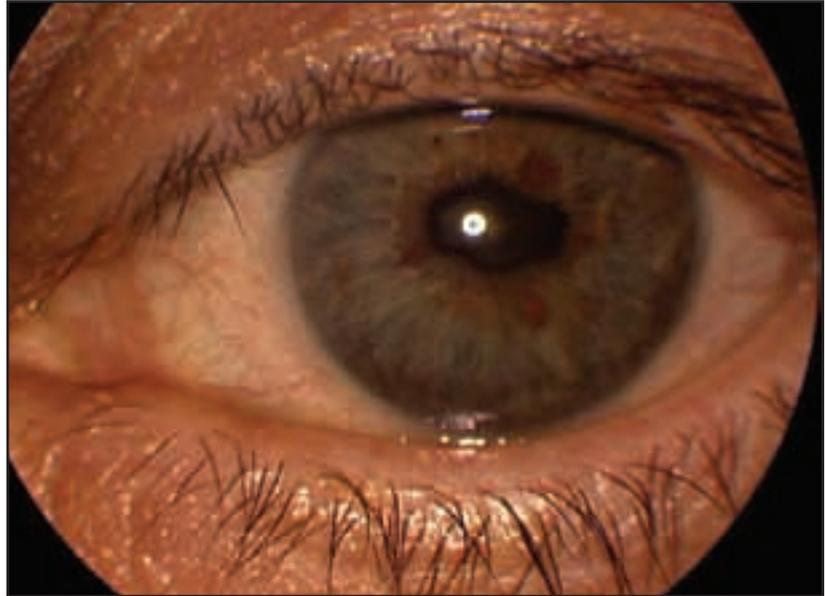


Fig 1. Uveitis anterior granulomatosa de origen tuberculoso

necesario la realización de test diagnósticos complejos (1).

Por otro lado, la epidemia del SIDA ha venido a aumentar drásticamente la gravedad y el espectro de las causas infecciosas responsables de uveítis, si bien estas enfermedades son objeto de otro capítulo de estos cuadernos. Es por ello que, si bien son numerosas las entidades infecciosas que podrían ser responsables de uveítis (Tabla 1), nos centraremos en la descripción, diagnóstico y tratamiento de las causas infecciosas clásicas responsables de uveítis.

Es importante señalar que existen una serie de factores que se relacionan con las diferentes etiologías infecciosas. Muchos de esos factores

solo se harán presentes tras una adecuada anamnesis y exploración física del paciente (contactos sexuales de riesgo, viajes a zonas endémicas, contacto con pacientes enfermos de tuberculosis, etc), pero existe un factor que nos permitirá descartar razonablemente algunas enfermedades infecciosas como causa de la uveítis, y este factor clave es la edad del paciente (Tabla 2).

UVEÍTIS BACTERIANAS

Dentro de las infecciones bacterianas, la *tuberculosis*, causa importante de morbilidad en el mundo ha resurgido en el mundo occidental como un grave problema de salud pública. (4,5). La incidencia de afec-

Tabla 1. Causas infecciosas de uveítis (modificado de 2)			
Bacterianas	Víricas	Fúngicas	Parasitarias
Brucelosis	CMV	Aspergilosis	Amebiasis
Enfermedad de Lyme	HTLV-1	Blastomicosis	Cisticercosis
Enfermedad de Whipple	Rubéola	Candidiasis	Oncocercosis
Enfermedad por arañazo de gato	Sarampión	Coccidioidomicosis	Pneumocystis carinii
Infecciones por Propioni bacterium spp	VEB	Criptococosis	Toxocariasis
Lepra	VHS	Esporotricosis	Toxoplasmosis
Leptospirosis	VIH	Histoplasmosis	
Micobacterias atípicas	Virus coxackie		
Sífilis	VVZ		
Tuberculosis	West Nile virus		

CMV: citomegalovirus. VEB: Virus de Epstein-Barr. VHS: Virus herpes simples. VVZ: Virus varicela Zoster. VIH Virus de la inmunodeficiencia humana. HTLC-1: Human T cell leukemia virus

tación ocular tuberculosa se desconoce dada la dificultad del diagnóstico microbiológico y la ausencia de criterios diagnósticos exactos (6), oscilando entre el 3% y el 20% en sujetos con TBC activa (7,8).

Es importante señalar que los hallazgos oftalmológicos en los pacientes con tuberculosis pueden producirse en presencia o ausencia de hallazgos pulmonares, por lo que si bien es obligada la realización de una radiografía de tórax en la evaluación inicial de los pacientes con uveítis, su normalidad no excluye el diagnóstico. La uveítis anterior que desarrollan estos pacientes puede ser granulomatosa o no granulomatosa, y es un proceso crónico e insidioso (fig 1). Junto a las manifestaciones del polo anterior, debido a fenómenos de vasculitis asociados a la tuberculosis, los pacientes pueden

presentar coriorretinitis y vasculitis retiniana isquémica. A pesar de todo, la manifestación ocular más frecuente asienta sobre la coroides (8). Esta afectación se presenta en forma de *tubérculos coroideos* que afectan más frecuentemente el polo posterior. La apariencia clínica, si bien típica y sugestiva, no es patognomónica, debiendo diferenciarse de los granulomas sarcoideos, gomas sífilíticas y metástasis.

El diagnóstico definitivo se establece mediante el aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis* en los tejidos o fluidos oculares. *No obstante, en el contexto de una afectación típica (tubérculos coroideos) la existencia de un Mantoux positivo (su negatividad no excluye el diagnóstico, pero lo hace poco probable) y afectación pulmonar en la Rx de tórax aumentan considerablemente la*

probabilidad diagnóstica. Así mismo, la existencia de un aislamiento microbiológico en otra localización contribuye a establecer el diagnóstico.

Hemos de señalar que el diagnóstico microbiológico ha mejorado con la incorporación de nuevas técnicas de microbiología, que si bien no aportan mayor sensibilidad diagnóstica que el cultivo, sí que permiten acortar el tiempo de espera a unas pocas horas. El aspirado intraocular y realización de PCR para micobacterias permite establecer el diagnóstico en cerca de 2/3 de los pacientes (9).

En ningún caso se debe realizar el test diagnóstico con isoniazida, ya que su positividad (respuesta de la uveítis) no es diagnóstica (en ocasiones existen resoluciones espontáneas), y existe un aumento de la tasa de

resistencias a los fármacos antituberculosos, por lo que la monoterapia podría contribuir a la selección de bacilos resistentes.

El tratamiento de la afectación ocular tuberculosa consiste en el tratamiento estándar para la tuberculosis pulmonar. La elección de tres o cuatro fármacos dependerá de la prevalencia de resistencias primarias a isoniazida, si bien muchos autores aconsejan el empleo de 4 fármacos hasta tener el antibiograma dado el aumento de la incidencia de resistencias a los fármacos antituberculosos (10). La duración del tratamiento será de 6 meses.

Con respecto al empleo de corticoides, se recomienda su empleo en los casos de afectación retiniana, en dosis de 60-80 mg de prednisona al día, seguido de una pauta de descenso progresivo. En el resto de manifestaciones oculares de la tuberculosis no se recomienda su empleo de forma ordinaria.

La *sífilis* es una enfermedad de transmisión sexual que tras un estrecho control durante la década de los años 90, está viviendo un incremento en su incidencia en los últimos años. Así, desde el año 2002 su incidencia ha ido aumentando, de manera escalonada, hasta superar a la de la gonococia, situación no conocida anteriormente en nuestro país, y, con cerca de 2000 nuevos casos de sífilis en el año 2007, su tasa de incidencia se ha situado en 4,38 casos/100000 habitantes (11).

La historia natural de la sífilis se conoce gracias a los datos comunicados por un clínico noruego quien a finales del siglo XIX describió la evolución de la infección en cerca de 1400 pacientes con sífilis primaria y secundaria. Dado que creía que

los tratamientos disponibles eran muy tóxicos y poco eficaces decidió no tratarlos y anotar su evolución (12). El infame estudio Tuskegee (13) realizado entre 1932 y 1972 confirmó estos datos al comprobar la evolución de la enfermedad en 431 pacientes negros a los que no se les ofreció tratamiento.

Si bien las manifestaciones oculares de la sífilis pueden aparecer en cualquier momento a lo largo de la historia natural de la enfermedad, *lo más frecuente es que aparezcan en la fase secundaria.* La incidencia de uveítis sífilítica en pacientes con sífilis varía entre el 4 y el 14% según las series y actualmente está aumentando en relación al resto de uveítis (14). Las características de las iridociclitis y coriorretinitis sífilíticas no son patognomónicas. La coriorretinitis puede ser difusa, multifocal y profunda. Los signos precoces incluyen vitritis, coriorretinitis multifocal, neuritis óptica, vasculitis, hemorragias y edema retiniano (fig 2). La pigmentación se presenta tardíamente. Se describen como panuveítis, casos de uveítis con visión borrosa, dolor, enrojecimiento, fotofobia, manchas flotantes uni o bilaterales, agudas o crónicas. *La coexistencia de lesiones cutáneas de localización en palmas y plantas es muy característica y su presencia sugiere fuertemente el diagnóstico* (Figura 3 y 4).

El diagnóstico viene dado por la positividad de test serológicos específicos y clínica compatible. Los test serológicos pueden ser reagínicos o no treponémicos (VDRL, RPR) y específicos o treponémicos (FTA-Abs, MHA-TP).

Aunque los resultados falsos positivos son bastante frecuentes con las pruebas no treponémicas, son los

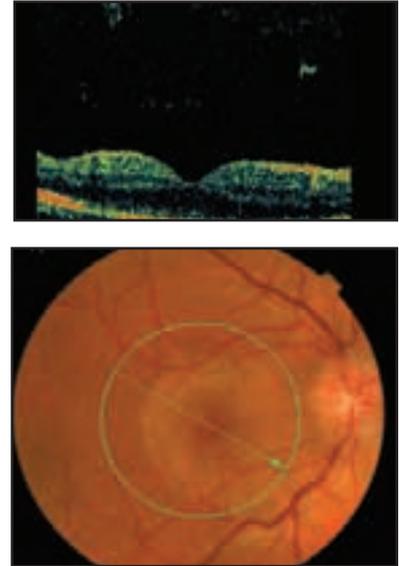


Fig 2. Neurorretinitis en paciente con sífilis secundaria. a) fondo de ojo; b) tomografía óptica de coherencia



Figura 3. Afectación palmar en sífilis secundaria



Figura 4. Afectación plantar en sífilis secundaria

mejores métodos de diagnóstico serológico en la sífilis latente temprana y en la tardía por su elevada sensibilidad. Son útiles para la monitorización de la respuesta al tratamiento (sus títulos deben disminuir), y para detectar reinfecciones (aumento de la titulación). Por el contrario, los test

treponémicos son pruebas costosas para aplicarlas como pruebas de cribado en población de bajo riesgo, por lo que su utilización se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos. *Una vez se hacen positivos, se mantiene habitualmente de por vida, por lo que no son útiles para demostrar la actividad de la infección ni para el control terapéutico.*

El tratamiento de la sífilis secundaria o latente se basa en la penicilina, que se administrará mediante una formulación depot (*Penicilina benzatina*) en dosis de 2,4 MU IM una vez a la semana durante tres semanas consecutivas. En los casos de afectación del SNC el tratamiento debe hacerse con ceftriaxona (2 g/24h IM durante 10-14 días). En los alérgicos a penicilina se usará doxiciclina (100 mg/12 h durante 28 días).

Una vez que se ha iniciado el tratamiento los títulos de RPR o VDRL se han de monitorizar cada 6 meses del inicio del tratamiento durante dos años. Si la titulación no ha disminuido dos diluciones a los 6 meses del inicio del tratamiento, debe valorarse el retratamiento del paciente.

Existen otras muchas enfermedades bacterianas que pueden producir en algún momento de su patogenia afectación uveítica como es el caso de la enfermedad de Lyme, producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y que puede producir una uveítis intermedia con afectación anterior, si bien se ha descrito afectación vasculítica, afectación retiniana y otras alteraciones oculares (15). La *Brucella* puede afectar también por inflamación primaria o por mecanismo in-

Tabla 2. Uveítis infecciosas según la edad del paciente inmunocompetente (modificado de 3)	
Edad	Enfermedad infecciosa
< 4 años	Toxoplasmosis Retinitis por CMV Sífilis
5-15 años	Toxocariasis Toxoplasmosis Panencefalitis esclerosante subaguda
16-40 años	Enfermedad de Lyme Candidiasis Sífilis Toxoplasmosis Mononucleosis Infecciosa
> 40 años	Retinitis necrotizante herpética Tuberculosis Criptococosis Sífilis Toxoplasmosis

munológico el tracto uveal, oscilando su prevalencia entre el 1%, en los casos de brucelosis aguda, y el 8% en los casos de brucelosis crónica (16). La forma más frecuente de presentación es la uveítis, pudiendo originar ceguera en los casos de afectación panuveal (16). Afortunadamente, las medidas de control sanitario y la mejora en las técnicas de detección de la enfermedad, hacen que en nuestro medio, sea una enfermedad en descenso. Los antecedentes clínicos y el cuadro clínico acompañante suelen orientar al diagnóstico. Finalmente, la enfermedad por arañazo de gato, secundaria a la infección por *Bartonella henselae* y la leptospirosis son causas clásicas de uveítis, si bien su incidencia es mínima en nuestro medio (17,18).

UVEITIS VÍRICAS

Las enfermedades víricas oculares son un gran grupo, y de hecho una etiología frecuente dentro de los trastornos inflamatorios uveales. La frecuencia de la etiología viral en pacientes inmunocompetentes con uveítis es aproximadamente del 10%, y es probable que sea más alta en el conjunto de pacientes referidos a los hospitales universitarios (19). *La mayoría de las afecciones virales están originadas por virus influenza o adenovirus*, que originan uveítis en la fase aguda de la enfermedad, o en la fase de convalecencia inmediata. Por lo general originan, cuadros de uveítis posterior caracterizados por vitritis y presencia de focos únicos o múltiples edematosos en el polo posterior y la mácula. No se dispone de un tratamiento específico para es-

tas uveítis virales. Los corticoides no influyen en su evolución por lo que no se recomiendan. A pesar de la ausencia de tratamiento *el pronóstico es bueno*, con recuperación de la agudeza visual en un plazo de 2-10 semanas (20)

Los síndromes de inflamación intraocular más frecuentes relacionados con Herpesviridae, son la iridociclitis por VHS y VVZ (con o sin trabeculitis o retinitis) en pacientes inmunocompetentes, y la retinitis por citomegalovirus (CMV) en los pacientes inmunocomprometidos. En este apartado nos referiremos exclusivamente a las manifestaciones en pacientes inmunocompetentes.

Los virus herpes se encuentran dentro de las causas más frecuentes de uveítis infecciosas. Pueden afectar tanto a pacientes sanos como a inmunocompetentes, si bien las manifestaciones clínicas varían en función del estado inmune del paciente (21). La uveítis posterior causada por virus herpes puede aparecer en el contexto de una enfermedad herpética diseminada en otra localización (piel, cerebro, segmento anterior) o como una manifestación aislada. La mayoría de los cuadros de uveítis herpética posterior son agudos y fulminantes, resultando en graves complicaciones como desprendimiento de retina y vitreo-Retinopatía proliferativa. Menos frecuentemente pueden aparecer formas crónicas, menos destructivas, en el contexto de una varicela o en pacientes con uveítis anterior crónica. *El diagnóstico precoz y el tratamiento inmediato es fundamental* para el pronóstico debido al rápido curso

de la enfermedad y a las consecuencias devastadoras sobre la agudeza visual dejando poco margen para ensayos diagnóstico-terapéuticos equivocados (22).

El virus de Epstein-Barr se ha relacionado con la inflamación ocular durante la fase aguda de la enfermedad, siendo las manifestaciones más frecuentes la vasculitis retiniana y la neuritis óptica, aunque también han sido descritos la coriorretinitis y glaucoma secundario (23). La inflamación ocular también se ha descrito en la infección crónica por VEB, que puede manifestarse como una uveítis anterior, sensible a la corticoterapia, o una uveítis posterior grave, con inflamación del disco óptico y edema macular (24). Generalmente, es bilateral, con respuesta a la corticoterapia, pero generalmente recurrente. El pronóstico, por regla general, es bueno.

UVEITIS FUNGICAS Y PARASITARIAS

En nuestro medio, la infección fúngica ocular por excelencia es la candidiasis ocular (25) que tendremos que sospecharla en una retinocoroiditis que va progresando de coroides a retina, infiltrando vítreo y formando una vitritis con formación de perlas vítreas muy característica. En la actualidad lo observamos en los hospitales en pacientes con alimentación parenteral o en enfermos oncológicos con inmunodepresión grave. En muchas ocasiones se detectan antes de aparecer los primeros síntomas ya que *en el estudio de todo paciente con candidemia es obligada la realización de exploraciones oculares repetidas durante dos semanas*, dado que la afectación ocular, principalmente en for-

ma de coriorretinitis, aparece hasta en un 30% (26). Hasta hace poco tiempo el pronóstico de las infecciones intraoculares por *Candida spp* tenían un pronóstico infausto y el tratamiento se basaba en la vitrectomía con la inyección intraocular de anfotericina B o fluconazol. Hoy en día se dispone de un nuevo azol, el voriconazol, que ha permitido el tratamiento sistémico con mejores resultados que el tratamiento local con anfotericina B debido a su buena penetración intraocular (27).

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de retinitis en pacientes inmunocompetentes. A diferencia de lo considerado tradicionalmente, *la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular son de adquisición postnatal*, en el contexto de la ingesta de carne cruda o poco hecha o por contaminación del agua por oocistos (28). La forma habitual de afectación es la retinitis, si bien también es frecuente la afectación de la coroides o la cámara anterior. La afectación ocular es más frecuente en los pacientes ancianos o inmunodeprimidos, manifestándose de una manera más agresiva o bilateralmente (29). Puede asociarse a inflamación del segmento anterior, con dolor, enrojecimiento y fotofobia. *El diagnóstico es clínico*, y la serología frente a toxoplasma contribuye a establecer el diagnóstico. Se debe ofertar tratamiento con sulfadiazina más pirimetamina o monoterapia con cotrimoxazol (30) a aquellos pacientes con lesiones que amenacen estructuras visuales vitales, como el nervio óptico o la mácula, y a aquellos que estén inmunodeprimidos. *El empleo de corticoides no debe plantearse sin cobertura antibiótica* (31).

Hemos de comentar también la toxocariasis, que si bien es poco frecuente en nuestro medio (y de aparición casi exclusivamente en niños), ha de ser incluida en el diagnóstico diferencial de granulomas del polo posterior, periféricos o endoftalmitis crónica (32). El tratamiento se limita a los corticoides tópicos y sistémicos, no recomendándose el uso de fármacos anti-helmínticos.

Finalmente, si bien existen otras entidades infecciosas que pueden cursar con uveítis, tales como la enfermedad de Whipple, la histoplasmosis o la lepra, dada la mínima incidencia en nuestro medio hemos considerado prudente no incluirlas en esta revisión.



BIBLIOGRAFÍA

- Gegúndez Fernández JA. Exploraciones complementarias en las uveítis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(12):643-6
- Calvo-Hernández LM, Bautista Salinas RM, Suárez Cabrera M. Uveítis. UN reto para el internista. *An Med Interna* 2008;25(3):141-8
- Tabbara KF. Uveítis infecciosa: una revisión. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(4):215-59
- WHO. Global Tuberculosis control. Epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva: World Health Organization; 2009. Available online at http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/en/index.html (Acceso 01/05/2009).
- Lonnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(5):481-91
- Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 2005;123:844-9
- Beare NA, Kublin JG, Lewis DK, Schifflerlen MJ, Peters RP, Joaki G, et al. Ocular disease in patients with tuberculosis and HIV presenting with fever in Africa. *Br J Ophthalmol* 2002;86(10):1076-9.
- Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Yanez J, Cortes C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(1):53-61
- Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J. Nested polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveítis. *Arch Med Res* 2003;34(2):116-9
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62
- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Infecciones de transmisión sexual. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/its.pdf>. Acceso (01/05/2009)
- Bruusgaard E. Über das schicksal der nicht spezifisch behandelten leuktiker. *Arch Derm Syph (Berlin)* 1929;157:309-22
- Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964;114:792-8.
- Piñón-Mosquera R, Jiménez-Benito J, Olea-Cascón J. Panuveítis sífilítica bilateral. A propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(2):101-4
- Huppertz HI, Münchmeier D, Lieb W. Ocular manifestations in children and adolescents with Lyme arthritis. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1149-52
- Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1338-45
- Rathinam SR. Ocular leptospirosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(6):381-6
- Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):209-16
- McCannel CA, Holland GN, Helm CG et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 35-46
- Ritterband DC, Friedberg DN. Virus infection of the eye. *Rev Med Virol*. 1998;8(4):187-201
- Green LK, Pavan-Langston D. Herpes simplex ocular inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(2):27-37
- Zamir E. Herpetic posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45(2):89-97
- Marc L, Eric F. Uveítis viral. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75(4):261-80
- Morishima N, Miyakawa S, Akazawa Y, Takagi S. A case of uveitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica* 1996; 210: 186-188
- Albarrán Hernández A, Sánchez Atrio AI, Pérez Gómez A, Cuende Quintana E. Uveítis I. Clasificación. Exploración oftalmológica. Etiología. Aproximación diagnóstica. Complicaciones. *Medicine* 2009;10:2145-54
- Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye*. 2000;14 (Pt 1):30-4.
- Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, Prince RA. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):42-7
- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):973-88
- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):1-17
- Guex-Crosier Y. Update on the treatment of ocular toxoplasmosis. *Int J Med Sci* 2009;6(3):140-2
- Koo L, Young LH. Management of ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;468(2):183-93
- Gómez L, Rueda T, Pulido C, Sánchez-Román J. Toxocariasis ocular. A propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Jan;83(1):49-52

SIDA EN OFTALMOLOGIA, PERSPECTIVA DEL SIGLO XXI

David Salom⁽¹⁾, Ana Suelves⁽¹⁾, Salvador Garcia-Delpech⁽¹⁾, Manuel Diaz-Llopis^(1,2)

1. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario La Fe, Valencia.

2. Cátedra de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia

Desde el inicio de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981, el ojo ha sido un importante órgano diana en estos pacientes, describiéndose patologías oftalmológicas hasta entonces excepcionales, como la retinitis por CMV, y apareciendo otras nuevas como la necrosis retiniana externa progresiva (NREP), la infección crónica del epitelio corneal por VVZ y la coroiditis por *Pneumocystis*. En estos 28 años se han producido enormes cambios en la epidemiología del SIDA, constituyendo en la actualidad un problema creciente en el mundo en vías de desarrollo. El año 1996 constituye un verdadero punto de inflexión en la historia del SIDA debido a la introducción masiva de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La TARGA supuso la recuperación inmunológica en muchos pacientes, con una disminución importante de la incidencia y mortalidad de infecciones oportunistas como la retinitis por CMV. La TARGA, sin embargo, no afecta a otras entidades oftalmológicas y ha dado lugar a nuevos retos como la uveítis por recuperación inmunológica (URI).

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DEL SIDA

La afectación ocular se presenta hasta en el 75% de los pacientes

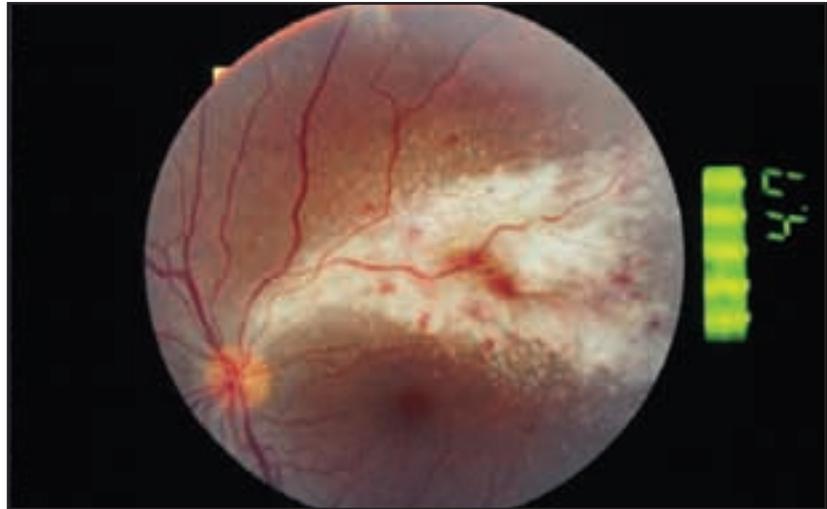


Fig 1. Retinitis por CMV, imagen en "pizza de queso y tomate"

con SIDA, siendo las manifestaciones más habituales la vasculopatía retiniana no infecciosa, la retinitis por CMV, la sífilis ocular, la queratoconjuntivitis sicca, y el sarcoma conjuntival de Kaposi (tumor de párpado y conjuntival relacionado con SIDA más frecuente), seguidas con menor frecuencia por herpes zoster oftálmico, toxoplasmosis retiniana, coroiditis por *Pneumocystis jirovecii*, retinitis herpéticas por VHS y VVZ y coroiditis por criptococo. Ver tabla 1.

Una de las características de la infección por el VIH es que la expresión clínica de la enfermedad se correlaciona directamente con el grado de inmunodeficiencia desarrollada. Ver tabla 2. En general, las manifestaciones oftalmoló-

gicas no aparecen hasta que el recuento de linfocitos CD4 es igual o menor de 200 células/μL. Las únicas patologías oftálmicas independientes del grado de inmunosupresión son el herpes zoster oftálmico y la retinitis candidiásica. Las siguientes patologías oculares requieren casi obligatoriamente unos niveles de linfocitos CD4 iguales o menores de 50-100 para presentarse: microangiopatía retiniana y conjuntival, retinitis CMV, coroiditis por *M. avium* y otras coroiditis (*histoplasma*, etc.), NREP, queratitis por *Microsporidium*, tricomelia de las pestañas y *Molluscum contagiosum* palpebral.

RETINOPATIA POR VIH

Desde el inicio de la epidemia del SIDA, el hallazgo oftalmoscópico más frecuente en estos pacientes

ha sido la presencia de exudados algodonosos (microinfartos en la capa de fibras nerviosas), a veces asociados a hemorragias retinianas^{2,8}. Esta afectación de la microvasculatura retiniana es inespecífica y no infecciosa y no debe confundirse con una retinitis candidiásica o micótica.

Es importante hacer una distinción entre la microvasculopatía en la enfermedad VIH (hallazgos histológicos) y la retinopatía por VIH (manifestaciones clínicas de isquemia focal). Estos cambios microvasculares, que se asemejan a los producidos en la retinopatía diabética, no son suficientes para causar retinopatía VIH. Aunque la patogénesis no ha sido totalmente aclarada, parece que alteraciones en el flujo sanguíneo retiniano contribuirían a la isquemia retiniana. En los pacientes VIH están disminuidos la velocidad de los leucocitos a través de capilares maculares y el flujo de eritrocitos; y se detectan anomalías en ciertos componentes sanguíneos (fibrinógeno, agregación eritrocitaria, rigidez de pared de leucocitos y eritrocitos). La microvasculopatía por VIH probablemente causa daño en la retina y nervio óptico, lo que explicaría el aumento de anomalías visuales que presentan estos pacientes (alteración de visión de los colores, disminución de la sensibilidad al contraste, anomalías en campo visual, en comparación a la población normal).

SÍFILIS OCULAR

En los últimos años, se está produciendo un aumento de casos de sífilis ocular en pacientes VIH no relacionado con el grado de inmu-

Tabla 1. Manifestaciones oftalmológicas relacionadas con VIH	
1. Infecciones oportunistas	A. RETINITIS (por CMV, VVZ, T. gondii, lúes. Complicación: Uveítis por recuperación inmunológica) B. COROIDES (Criptococo, Pneumocystis jiroveci, cándida, histoplasmosis, Micobacterias) C. SUPERFICIE OCULAR Y ANEJOS (Microsporidia, Herpes zoster oftálmico, molluscum contagiosum)
2. Anormalidades vasculares	A. Retinopatía por VIH B. Oclusiones arteriolas y vénulas retinianas (raro)
3. Neoplasia	A. Sarcoma Kaposi (conjuntiva, párpados) B. Linfoma intraocular C. Carcinoma de células escamosas (conjuntiva)
4. Otros	A. Inflamación intraocular (Uveítis anterior crónica, Infiltrados retinianos multifocales crónicos, Uveítis inducida por cidofovir, rifabutina,...) B. Queratoconjuntivitis sicca, Blefaritis C. Queratitis ulcerativa y por herpes simple. D. Cataratas
5. Alteraciones neurooftalmológicas asociadas con enfermedad orbitaria o intracraneal	A. Neuropatía óptica B. Parálisis de pares craneales (sobre todo III y VI) C. Atrofia óptica D. Defectos campimétricos E. Alucinaciones visuales

nosupresión (mayoría de pacientes con recuentos LT CD4+ superiores a 200/μL), sino con el aumento de prevalencia de la sífilis en esta población. En estos pacientes se afecta sobre todo el seg-

mento posterior: neurorretinitis luética (infiltrados amarillentos peripapilares con vitritis), vasculitis, panuveítis, coroiditis sífilítica placode posterior aguda (placa macular única bilateral). La tera-



Fig. 2. Sarcoma de Kaposi multifocal en cara, afectando a párpado superior izquierdo.

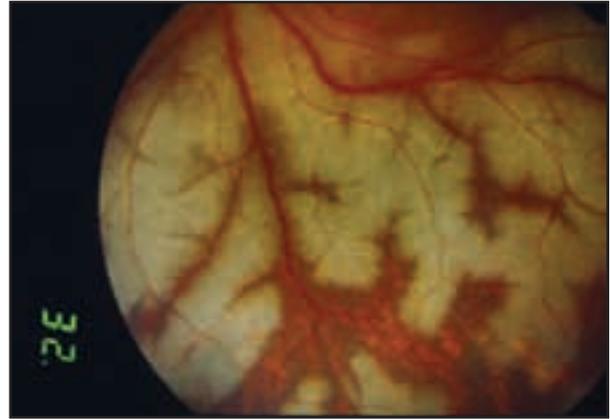


Fig. 3. Necrosis retiniana externa progresiva (NREP) con típico respeto del árbol vascular.

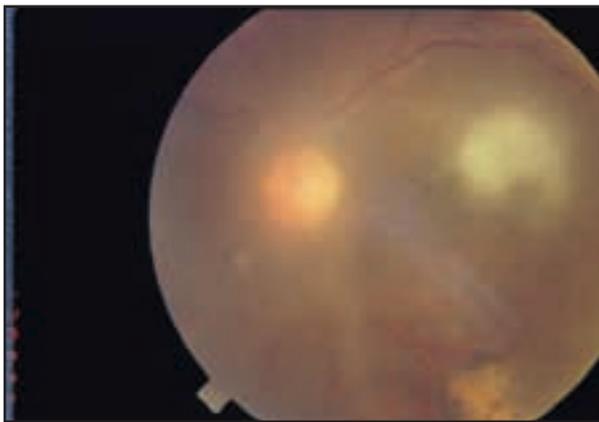


Fig.4. Reactivación toxoplasmosis ocular

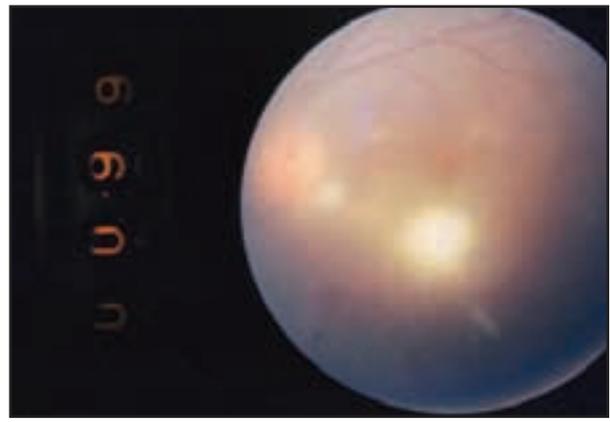


Fig. 5. Retinitis multifocal por Cándida, imagen en "siembra vítrea"

pia TARGA ha propiciado que la infección ocular más frecuente en pacientes VIH en nuestro medio sea la sífilis ocular, relegando la retinitis por CMV a un segundo plano. El tratamiento de la sífilis ocular es 18-24 millones de U/día Penicilina G endovenosa durante 10-14 días.

RETINOPATIA POR CMV

La retinitis por CMV es una manifestación tardía del SIDA, afecta sólo a pacientes VIH con compromiso grave del sistema inmune (niveles de LT CD4+ inferiores a 50 cel/ μ L). Se considera la presentación clínica más frecuente de enfermedad orgánica por CMV en pacientes SIDA y debe

tratarse como una enfermedad sistémica ya que cuando aparece retinitis por CMV existe afectación simultánea de otros órganos. Las manifestaciones sistémicas del CMV son principalmente gastrointestinales (colitis, sobre todo; y esofagitis), siendo menos frecuentes la neumonía, la adrenalitis y excepcionalmente encefalitis por CMV. El diagnóstico de enfermedad sistémica por CMV puede ser difícil y requiere confirmación histológica.

Es una retinitis necrotizante lentamente progresiva que se distribuye normalmente a lo largo de las arcadas vasculares en polo posterior. Las zonas afectadas

son lesiones intrarretinianas blanco-amarillentas, granulares y de bordes irregulares. Dentro de zonas necróticas o a lo largo del borde principal se aprecian hemorragias retinianas, adoptando el típico patrón de retinitis en "pizza de queso y tomate" (Fig. 1). Hay una *ausencia de reacción inflamatoria significativa* en pacientes muy inmunodeprimidos, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial con otras entidades como retinocoroiditis toxoplásmica, retinitis por VHS o VVZ, sífilis ocular, ... El CMV alcanza el ojo por vía hematogena, y se extiende centrífugamente desde un foco único inicialmente

Tabla 2	NIVELES DE CD4/ μ L			
	≤ 100	100-200	200-500	≥ 500
PATOLOGÍA OCULAR				
Microangiopatía retiniana por VIH	X	X		
Retinitis CMV	X			
Sarcoma Kaposi	X	X	X	
Toxoplasmosis encefálica	X	X		
Criptococosis sistémica	X	X		
Infección por M. Avium intracelular (MAI)	X			
Necrosis retiniana externa progresiva (NREP)	X			
Retinitis por Cándida	X	X	X	X

te. Antes de la epidemia del SIDA, se habían descrito en la literatura muy pocos casos de retinitis por CMV, todos en huéspedes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplantes, recién nacidos con enfermedad de inclusión citomegálica, etc.,... En la era pre-TARGA, la retinitis por CMV pasó a ser la infección retiniana más común afectando hasta a un 30% de la población SIDA, y los pacientes no sobrevivían más allá de uno a dos años tras el diagnóstico.

RETINITIS POR CMV EN ERA TARGA

La primera consecuencia del uso de la terapia TARGA y la recuperación inmunológica fue el descenso de la incidencia de retinitis por CMV. Hoy en día continúan diagnosticándose casos nuevos, la mayoría en pacientes intolerantes o resistentes al tratamiento, más que en pacientes no tratados con TARGA, . Las características clínicas de la retinitis por CMV en la era TARGA parecen ser similares a aquellas de la era pre-TARGA, aunque parece haber una pequeña reducción en la gravedad de la

enfermedad entre pacientes con fallo de terapia TARGA cuando se comparan con pacientes que no han sido tratados con TARGA.

La segunda consecuencia de la introducción de TARGA fue la mejora del control de la retinitis. Las tasas de progresión de la retinitis han descendido de 3 casos/año antes de TARGA a 0,10 casos/año en era TARGA. Aunque la mayoría de disminución de la progresión de la retinitis por CMV se debe a la recuperación inmunológica, incluso en pacientes con niveles de CD4+ menores de 50cel/ μ L, la tasa ha descendido desde la era pre-TARGA. Al disminuir la progresión de la retinitis, también se ha logrado un descenso en la tasa de desprendimiento de retina secundario²¹.

El tercer cambio del manejo de retinitis por CMV en era TARGA ha sido la concurrencia del síndrome de uveítis por recuperación inmune (URI) que consiste en un aumento de la inflamación intraocular en un ojo con retinitis por CMV al aparecer la recuperación inmune.

Recientemente, Vandaux et. al han revisado el tratamiento de la

retinitis por CMV. Actualmente existen cuatro medicamentos anti-CMV: ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y foscarnet. Ver tabla 3. Todos estos fármacos actúan inactivando al CMV y consiguen, por tanto, detener la progresión de la enfermedad, pero no llegan a eliminar al virus del ojo. La retinitis por CMV puede ser tratada por vía sistémica (intravenosa u oral) o intravitrea (Ivi o implante). El tratamiento sistémico se asocia a un riesgo menor de desarrollar CMV sistémico y retinitis del ojo adelfo. Comprende una fase de inducción seguida por una fase de mantenimiento para prevenir recidivas. Antes de la llegada del TARGA la recidiva era casi universal, actualmente la tasa de recidiva acumulada a un año es del 18 al 50%, a pesar de cualquier tipo de tratamiento de mantenimiento. El tratamiento inicial de elección de la retinitis por CMV es Valganciclovir oral 900mg/12h durante 3 semanas, seguido de 900mg/24h como mantenimiento, ya que ofrece una biodisponibilidad, perfil de seguridad y efectos secundarios comparables a la administración

Tabla 3. Fármacos anti-CMV			
	Inducción	Mantenimiento	RAM
Ganciclovir	IV: 5 mg/Kg/12h, 3 sem	IV: 5 mg/Kg/24h/ sem o 6mg/Kg/24h, 3días	- Neutropenia - Trombopenia
	Implante (Vitrasert): 8 meses de duración.		
Valganciclovir	(Vía oral): 900mg/12h (3sem)	(Vía oral): 900mg/24h	
Foscarnet	IV: 90 mg/kg/12h (3 sem)	120 mg/Kg/día 5días/sem	Nefrotoxicidad - Alteraciones metabolismo Calcio-Fósforo
Cidofovir	IV: 5mg/Kg/sem (3 sem)	IV: 3-5mg/Kg/sem (cada 2 sem)	Nefrotoxicidad - Uveítis anterior - Hipotonía ocular

IV de Ganciclovir, sin añadir los inconvenientes y dificultades de la administración IV. En caso de síndrome malabsortivo, podría estar indicado Ganciclovir IV con una posología inicial de 5mg/Kg/12h 2-3 semanas, seguido de terapia de mantenimiento con 5mg/Kg/24h 1 semana o 6mg/Kg/24h durante 5 días por semana.

Los implantes de ganciclovir se indican para lesiones amenazantes de la fóvea. El implante de Ganciclovir no suele usarse como tratamiento de inducción en pacientes TARGA-naïve con diagnóstico nuevo de retinitis por CMV, porque estos pacientes quizás no necesiten tratamiento crónico anti-CMV, y los riesgos potenciales del implante a largo plazo deben ser evitados. El Cidofovir no debe utilizarse como terapia inicial si existe riesgo de recuperación inmunológica, por su asociación a Uveítis por recuperación inmunológica (URI). No

existe un antiviral o un régimen de tratamiento de retinitis por CMV superior al resto. La elección de uno u otro se debe a una gran variedad de factores, incluyendo localización y extensión de las lesiones, estado médico (contaje de leucocitos, status renal...) y consideraciones sociales. En la actualidad también se utiliza el tratamiento de Foscarnet intraviteo (2.4 mg en 0.1 ml por inyección).

Ante una retinitis por CMV de diagnóstico reciente, es de vital importancia iniciar el tratamiento con TARGA (si el paciente no está tomando fármacos antirretrovirales) o cambiar la medicación antirretroviral (en pacientes con resistencia de triple terapia). Sin embargo, es común entre los especialistas en VIH retrasar el inicio de TARGA en pacientes con enfermedades sistémicas hasta que el tratamiento de estas infecciones haya comenzado, para reducir el riesgo de reacción infla-

matoria sistémica contra estos patógenos.

Pero, ¿hasta cuándo debe mantenerse tratamiento preventivo anti-CMV? La recuperación inmune permite la suspensión del tratamiento anti-CMV sin reactivación de la infección. La decisión se toma basándose en varios factores: aumento sostenido de niveles de LT CD4+, carga viral del paciente, duración de la terapia TARGA que es suficiente para producir una recuperación inmunológica, inactividad de las lesiones retinianas. Se ha establecido por consenso, que pacientes en tratamiento con TARGA deben tener contajes mayores de 100-150 CD4+ al menos durante 3-6 meses. La suspensión de fármacos anti-CMV ha contribuido a mejorar sustancialmente la calidad de vida de pacientes con retinitis por CMV en la era TARGA. La retinitis por CMV puede progresar en pacientes con recuperación inmune, aunque la cifra de CD4+ sea

mayor de 100cel/ μ L, no existen unos niveles de CD4+ seguros. Esto sugiere la absoluta necesidad de monitorizar oftalmoscópicamente a pacientes con recuperación inmune, incluso aunque se haya suspendido la terapia anti-CMV.

La reactivación de la retinitis por CMV en paciente en tratamiento con TARGA puede ser manejada con éxito con la reintroducción del tratamiento anti-CMV. Preocupa la posibilidad de que se crean resistencias frente a fármacos anti-CMV. Sin embargo, la realidad es que la incidencia de resistencias de virus CMV frente al Ganciclovir ha descendido desde 1996, lo que se atribuye al mejor control de la replicación CMV con el TARGA .

UVEITIS POR RECUPERACIÓN INMUNE (URI)

Junto con la mejoría espectacular en el sistema inmunitario descrita en algunos pacientes que reciben TARGA, se ha definido un nuevo síndrome: la uveítis por recuperación inmunitaria (URI). La URI se debe a una respuesta frente a antígenos del CMV, en ojos que tienen lesiones por CMV curadas con reconstitución inmunitaria debida al TARGA. Se manifiesta como una reacción inflamatoria grave intraocular, varias semanas después de la instauración del TARGA (no antes del tercer mes), o más tardíamente por la presencia de complicaciones de inflamación intraocular (edema macular, membranas epirretinianas, neovascularización, sinequias posteriores, catarata,...). La IRU se presenta con un amplio espectro clínico y grado de gravedad

variable, haciendo su diagnóstico difícil en muchas ocasiones. Representa un cambio en la inflamación más que una reacción inflamatoria per se.

La terapia agresiva con fármacos anti-CMV se asocia a una disminución del riesgo de URI, presumiblemente por el descenso de la carga local de antígeno CMV . La incidencia de IRU es baja, 0.1-0.8/por año de seguimiento . Los factores de riesgo identificados son: presentar lesiones amplias de retinitis por CMV y el uso previo de Cidofovir . La iniciación de la terapia TARGA tras la fase de inducción de terapia anti-CMV ha demostrado disminuir el riesgo de URI .

Las lesiones por CMV usualmente son inactivas en pacientes con URI, ya que la mejora de la función inmune controla la inflamación; sin embargo, la URI puede ocurrir en ojos con retinitis activa por CMV, especialmente al comienzo de la inflamación.

SARCOMA DE KAPOSI

El Sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia vascular multicéntrica formada por nódulos vasculares que aparecen en piel, mucosas y vísceras. Su incidencia ha disminuido drásticamente con la introducción de TARGA, siendo en la actualidad inferior al 1% . El VHH-8 ha sido implicado en su patogenia. El SK puede ocurrir en cualquier estadio de la infección por VIH, incluso con recuentos normales de CD4. Desde el punto de vista oftalmológico se manifiesta más frecuentemente como una lesión indolora rojo púrpura en párpado o una lesión rojiza en conjuntiva. La mayoría de pa-

cientes con SK ocular no requieren tratamiento salvo por motivos estéticos, para aliviar las molestias como irritación corneal, erosiones corneales recurrentes por entropión-triquiasis, anomalías en la película lagrimal, obstrucción del eje visual,... En caso de requerir tratamiento, las lesiones menores de 3 mm de altura y menos de 4 meses de duración se tratan con crioterapia local. En aquellos de mayor tamaño o duración es de elección la radioterapia local o la inyección intraleSIONAL de Vinblastina.

MOLLUSCUM

CONTAGIOSUM (MC)

Se considera la viriasis palpebral más frecuente en pacientes SIDA. Son lesiones pequeñas blanco-nacaradas, umbilicadas producidas por la familia poxviridae. El MC tiene un curso benigno y autolimitado, pero en pacientes SIDA es de carácter muy agresivo. El tratamiento es la escisión, con crioterapia preferiblemente⁸. Desde la introducción de TARGA la incidencia del MC ha disminuido enormemente, presentándose casos de remisión espontánea tras iniciar la terapia .

HERPES ZOSTER OFTÁLMICO

Puede ser una forma de presentación del SIDA. Ante todo paciente menor de 45 años con herpes zoster cutáneo se debe descartar infección VIH.

NECROSIS RETINIANA

EXTERNA PROGRESIVA (NREP)

La NREP es la retinitis infecciosa más grave en pacientes SIDA. Es exclusiva de estadios avanzados de la enfermedad, CD4+ inferiores a 50. Se caracteriza por placas blanquecinas multifocales, localizadas ini-

cialmente en mácula (también puede afectarse la periferia), que respetan típicamente los vasos retinianos. Las lesiones inicialmente se sitúan en las capas más profundas de la retina, y en pocos días confluyen y progresan a todo el espesor retiniano, afectando a prácticamente toda la retina con gran riesgo de DR y atrofia óptica. La retina adquiere un aspecto edematoso y necrótico. El importante edema centrado en mácula da un aspecto oftalmoscópico de "mancha rojo cereza". Su agente etiológico es el virus varicela zoster (VVZ), al igual que en la necrosis retiniana aguda (NRA). La NRA se presenta en pacientes sanos o en fases tempranas de infección VIH. La afectación inicial es en retina periférica con progresión posterior a polo posterior. Presenta una vasculitis precoz, vitritis moderada o grave y, con más, dolor ocular (por iritis asociada). Esta entidad tiene mejor respuesta a antivirales y por tanto mejor pronóstico y menor índice de complicaciones, como DR traccional.

El tratamiento incluye fotocoagulación con laser argón en borde de retina sana para prevenir DR y aciclovir IV 10-15mg/Kg/8h durante una semana y luego vía oral. La asociación de ganciclovir o foscarnet intravítreo cada pocos días durante 2-3 semanas acelera la inactivación de las lesiones. En muchas ocasiones, a pesar del tratamiento intensivo, el pronóstico es infausto, y la mayoría de pacientes no perciben luz en ojos afectados de NREP a los meses del seguimiento.

RETINITIS POR TOXOPLASMA

En pacientes SIDA la *retinitis por toxoplasma* es relativamente infrecuente (1% pacientes), se presenta

de manera atípica y particularmente extensa, con escasa vitritis y obliga siempre a descartar toxoplasmosis del SNC. El tratamiento de elección es trimetoprim/sulfametoxazol, sin asociación de corticoterapia.

RETINITIS CANDIDIÁSICA

La retinitis por *Cándida* no guarda relación con la inmunosupresión ocasionada por el VIH, sino con el uso de drogas por vía parenteral, especialmente heroína. Una uveítis en paciente ADVP debe ser considerada fúngica hasta que se demuestre lo contrario. La retinitis por *Cándida* se presenta inicialmente como lesiones múltiples, blanquecinas, de aspecto algodonoso en polo posterior. La inflamación se extiende hacia vítreo, formándose pequeños abscesos o siembras vítreas conocidas como bolas de algodón.

Esta retinitis exige tratamiento IV con Anfotericina B y vitrectomía precoz en caso de siembras vítreas.

Como conclusión, pensamos que en la actualidad es fundamental conocer las posibles afectaciones oftalmológicas en los pacientes con SIDA siendo preciso realizar controles oftalmológicos a los pacientes de diagnóstico reciente e inmunosupresión grave (CD4+ menores de 100 células/μL), para intentar detectar precozmente las infecciones retinianas oportunistas, especialmente la retinitis por CMV.



BIBLIOGRAFÍA

- Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1982; 93(4):393-402.
- Engstrom RE, Holland GN. Chronic herpes zoster virus keratitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 556-558.
- Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D. A clinical, histopathologic, and electron microscopic study of *Pneumocystis carinii* choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 218-228.
- Twenty-five years of HIV/AIDS-United states, 1981-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55: 585-589.
- Belfort R Jr. Th ophthalmologist and the global impact of the AIDS epidemic LV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2000;129: 1-8.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient <study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13):853-860.
- Jabs DA. AIDS and Ophthalmology in 2004. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(7):1040-1042.
- Díaz-Llopis, M: Sida en Oftalmología. Madrid; Tecnimedia S.L, 1996. ISBN:84-89085-04
- Lim MC, Cumberland WG, Minassian SL. Decreased macular leukocyte velocity in human immunodeficiency virus infected-individuals. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 711-719.
- Kim A, Dadgostar H, Holland GN. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3927-3932.
- Goldenberg DT, Holland GN, Cumberland WG. An assessment of polymorphonuclear leukocyte rigidity in HIV-infected individuals after immune recovery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1857-1861.
- Dadostar H, Holland GN, Huang X. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: in vivo assesment of retinal microvascular flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3933-3938.
- Tenhula WN, Xu SZ, Madigan MC. Morphometric comparisons of optic nerve axón loss in acquired immunodeficiency síndrome. *Am J Ophthalmol* 1992;113:14-20.

- 14 Plummer DJ, Bartsch DU, Azen SP. Retinal nerve fiber layer evaluation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 216-222.
- 15 Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Fardeau C, Caumes E, Lehoang P. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 863-869.
- 16 Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, RAO NA. Syphilis: reemergence of an old adversary. *Ophthalmology* 2006; 113: 2074-2079.
- 17 Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133 (1): 48-61
- 18 Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis, II: findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(1): 12-22.
- 19 Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS, 2: ocular examination results at enrollment. *Ophthalmology*. 2007; 114(4): 787-793.
- 20 Jabs DA; Van Natta ML, Thorne JE. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy, 1: retinitis progression. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2232-2239.
- 21 Vandaux JD, Holland GN. Cytomegalovirus infections of the retina. In: Ryan SJ, editor. *Retina*, Vol. 2, Chap 91, 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2006: 1605-1623.
- 22 Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:466-476.
- 23 Díaz-Llopis M, Chipont E, Sanchez S, España E, Navea A, Menezo JL. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; Dec 15;114(6):742-747.
- 24 Benson CA, Kaplan JE, Masur H. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association / Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-112.
- 25 Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA. Change over time in incidence of Ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1001-1008.
- 26 Kuppermann BD, Holffland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:103-106.
- 27 Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000;130:103-106.
- 28 Kempen JH, Min YI, Freeman WR. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113:684-694.
- 29 Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Terán G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19:735-738.
- 30 Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Ed. Mc Graw Hill. 16th ed. 2005. ISBN 0-07-140235-7
- 31 Leder HA, Galor A, Peters GB, Kedhar SR, Dunn JP, Thorne JE. Resolution of conjunctival Kaposi sarcoma after institution of highly active antiretroviral therapy alone. *Br J Ophthalmol* 2008;92:151.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA ORBITARIA



Norberto Ortego Centeno, José-Luis Callejas Rubio **Correspondencia:** nortegomail.com

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

1. INTRODUCCIÓN

Con el término enfermedad inflamatoria orbitaria (EIO) nos referimos a un grupo extenso de enfermedades inflamatorias, o con componente inflamatorio, que pueden afectar a cualquiera de las estructuras de la órbita por fuera del globo ocular y que, en ocasio-

nes excepcionales, pueden extenderse fuera de la órbita a través del ápex orbitario¹.

2. CLASIFICACIÓN

Una primera clasificación sería la que se recoge en la tabla 1. Según ella, tendríamos un primer grupo de enfermedades sistémicas que

tienen la capacidad de afectar a diferentes estructuras de la órbita. Aunque son muchas, no debemos perder de vista que una sola: la oftalmopatía tiroidea, que se trata en otra sección de esta monografía, se responsabiliza de más de la mitad de las EIOs. Otros grupos incluirían los procesos inflamato-

rios localizados, las neoplasias, las malformaciones congénitas, diferente patología vascular y las infecciones.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general son similares, aunque con algunas características diferenciales que, como luego veremos, pueden permitir una aproximación clínica al diagnóstico etiológico. El paciente se presenta con un ojo “tumefacto”, al que se van a añadir, en mayor o menor medida, otros síntomas o signos: dolor periorbitario, fotofobia, lagrimeo, sensación de arenilla, visión doble, alteración del campo visual, quemosis (edema conjuntival)(foto 1), proptosis, inyección conjuntival...

4.PRINCIPALES ENTIDADES ENGOBADAS EN LA EIO

A. CELULITIS ORBITARIA.

Las infecciones orbitarias no son excesivamente frecuentes, pero por su potencial gravedad vamos a considerarlas en primer lugar.

Un concepto previo es destacar que el septum orbitario -capa fina fibrosa originada en el periorbitio del reborde orbitario superior e inferior- y el globo ocular, dividen a la órbita en dos compartimentos: el anterior, en el que se encuentran los párpados, conducto lagrimal y tejidos blandos anteriores; y el posterior, en el que se encuentran los músculos extraoculares y la fascia, que forman el cono orbitario y espacios extraconales. Las celulitis preseptales, habitualmente secundarias a infecciones palpebrales o dacriocistitis, no suele revertir gravedad, a diferencia de la celulitis postseptal que requiere

Tabla 1. Causas de inflamación orbitaria
ENFERMEDAD SISTÉMICA
Oftalmopatía tiroidea Sarcoidosis Lupus Eritematoso Sistémico Enfermedad de Crohn Enfermedad de Still Artritis reumatoide Sjögren Psoriasis Amiloidosis Miastenia gravis Enfermedad de Lyme Xantogranuloma orbitario (Histiocitosis) Vasculitis sistémicas: Granulomatosis de Wegener Enfermedad de Churg-Strauss Arteritis de la temporal Panarteritis nudosa Enfermedad de Behçet
INFLAMACIÓN LOCALIZADA
Inflamación orbitaria idiopática Síndrome de Tolosa-Hunt Perineuritis idiopática Inflamación esclerosante idiopática
NEOPLASIAS
Linfomas y procesos linfoproliferativos Rabdomiosarcoma Carcinoma metastásico Tumores del nervio óptico Melanoma de coroides con progresión extraesclerótica
MALFORMACIONES CONGÉNITAS
Quiste dermoide Linfangioma
OTROS
Infecciones Trauma

ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico intravenoso.

Desde el punto de vista clínico ambas entidades se caracterizan por la presencia de edema palpebral y eritema. Pero en la celulitis postseptal hay otros síntomas y

signos orientadores: proptosis, descenso de la agudeza visual, dolor con los movimientos oculares y atenuación del reflejo oculomotor. Además, el paciente con celulitis postseptal suele presentar un cuadro séptico con afectación



Foto 1. Quemosis en un paciente con IOI



Foto 2. Celulitis orbitaria por mucor en paciente inmunodeprimida



Foto 3. Dacriadenitis en el contexto de Enfermedad de Still del adulto



Foto 4. Inflamación orbitaria en una paciente afecta de granulomatosis de Churg-Strauss

del estado general, siendo muy orientador el antecedente de sinusitis, infección dentaria o traumatismo reciente y un comienzo abrupto de los síntomas.²

Aunque hay casos descritos de celulitis producida por diferentes agentes, lo más común es un proceso polimicrobiano en el que predominan estafilococos y estreptococos. En inmunodeprimidos hay que pensar en otros agentes como Mucor (foto 2) o Aspergillus.

En un paciente con sospecha de celulitis orbitaria se solicitarán los oportunos cultivos -el hemocultivo es positivo con baja frecuencia-, así como una TAC orbitaria que nos permitirá detectar el origen del proceso y descartar posibles abscesos subsidiarios de drenaje, y se instaurará antibioterapia intravenosa urgente, con un antibiótico capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, con lo que intentaremos minimizar posibles complicaciones: trombosis de seno cavernoso, o de la vena

orbitaria superior, pérdida de visión, oftalmoplejía, afectación del V par, meningitis o absceso cerebral. Es importante remarcar que cada vez son más frecuentes las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (CA-MRSA), que, a diferencia del contraído en medio hospitalario, habitualmente es sensible a clindamicina, trimetoprin-sulfametoxazol, tetraciclina y rifampicina, aparte de vancomicina, linezolid y daptomicina. En

Tabla 2. Diagnóstico diferencia entre inflamación orbitaria idiopática (IOI), celulitis orbitaria y oftalmopatía tiroidea			
Datos clínicos/semiológicos	IOI	Celulitis	Oftalmopatía tiroidea
Lateralidad	Habitualmente unilateral En niños bilateral	Unilateral	Bilateral A veces asimétrica
Dolor	Intenso Aumenta con los movimientos oculares	Muy intenso	Poco intenso en general
Comienzo	Agudo-subagudo	Agudo	Insidioso
Movimientos oculares	Limitados si hay afectación muscular	Limitados y dolorosos	Ojos desviados hacia abajo y adentro
Párpado	Inflamado. Ptosis	Inflamado	Retracción palpebral y falta de movilidad
Imagen	Variable. Varios músculos. Lesiones mal definida. Afectación de grasa orbitaria	Señal de grasa orbitaria atenuada. Sinusitis. Abscesos. Erosión ósea	La afectación muscular respeta al tendón (imagen en huso). No se afecta la grasa
Otros	Rápida respuesta a glucocorticosteroides	Cuadro séptico	Datos clínicos y/o biológicos de afectación tiroidea

caso de trombosis del seno cavernoso es un tema de debate si se debe utilizar o no tratamiento anticoagulante y/o glucocorticoides.

B. OFTALMOPATÍA TIROIDEA.

Es la causa más frecuente de inflamación orbitaria en el adulto (50-60%) de los casos. Suele asociarse al hipertiroidismo, pero también a otras patologías tiroideas, a las que puede acompañar, preceder o suceder. Es objeto de otro capítulo de esta monografía.

C. INFLAMACIÓN ORBITARIA IDIOPÁTICA (IOI).

Este término ha reemplazado al clásico de pseudotumor orbitario. Es el diagnóstico que se establece en el 5-6% de los casos de EIO, lo que la constituye en la tercera causa de inflamación orbitaria, después de la oftalmopatía tiroidea y los procesos linfoproliferativos.

Se trata de un proceso de etiología desconocida -se barajan hipótesis infecciosas o autoinmunes sobre un componente genético-, más frecuente en la cuarta o quinta décadas de la vida, aunque hay

casos descritos en niños y en ancianos, que afecta por igual a ambos sexos y que, al poder afectar a cualquier estructura de la órbita (glándula lagrimal, músculos, grasa...), puede cursar con diferentes manifestaciones clínicas.³

Suele tener un comienzo agudo, en horas o días, y ser unilateral -salvo en los niños-, a diferencia de la oftalmopatía tiroidea, que suele ser bilateral y de instauración insidiosa. Las manifestaciones son: dolor (prácticamente invariable), proptosis más o menos acusada,

tumefacción palpebral, limitación variable de la motilidad y enrojecimiento ocular. La pérdida de agudeza visual no es común. En ocasiones se trata de un proceso subagudo o crónico y, a veces, es recurrente. En la tabla 2 se recogen las principales características diferenciales de la IOI respecto a la celulitis orbitaria y la enfermedad de Graves.

La histología es muy heterogénea. Se trata de un proceso inflamatorio, de predominio linfocitario, con linfocitos tanto T como B, con posible componente granulomatoso y esclerosis variable. Cuando predomina la esclerosis el curso es más crónico y la respuesta al tratamiento más pobre.

En ocasiones se hacen clasificaciones en función de los hallazgos histológicos: linfoide, granulomatosa o esclerosante; pero la más habitual es en función de la localización del proceso inflamatorio: difusa, anterior, posterior, apical, dacrioadenitis, miositis, periescleritis o perineuritis.

El diagnóstico es eminentemente clínico pero se precisa de alguna prueba de imagen, preferentemente RMN con contraste. Se encuentran lesiones hipointensas en T1 e isointensas o mínimamente hiperintensas en T2. La imagen suele diferenciar de la oftalmopatía tiroidea, neoplasias o hemorragias, pero no de sarcoidosis, linfoma o meningioma (Figura 2).

La realización o no de biopsia es controvertida. En principio no suele hacerse, salvo que haya datos clínicos, incluida una falta de respuesta al tratamiento con glucocorticoides, o en las pruebas de

Tabla 3. Diagnóstico diferencia entre neuritis óptica (NO) y perineuritis óptica		
	Neuritis óptica	Perineuritis óptica
Edad de comienzo	Habitualmente adultos jóvenes < 50 años	Cualquier edad. A veces > 50 años
Pérdida de visión	Habitualmente central	A menudo paracentral o arcuata
Instauración	En días	En semanas
Evolución	Remisión espontánea frecuente	Pérdida de visión progresiva
Respuesta a glucocorticosteroides	Variable. No suele haber brotes al suspenderlos	Respuesta rápida (similar a IOI), recidiva si se interrumpe bruscamente
RMN	Realce de NO con o sin lesiones en sustancia blanca	Realce perineural, con o sin realce de lamusculatura extraocular

imagen, que sugieran un origen neoplásico

El tratamiento se basa en la utilización de glucocorticoides por vía sistémica, en dosis de 1-1,5 mg/Kg de peso y día, aunque se han comunicado buenos resultados con la administración de triamcinolona intraorbitaria.⁴ La respuesta es muy rápida, aunque a veces incompleta, con desaparición del dolor y la proptosis en 24-48 h. De no ser así debe ponerse en duda el diagnóstico. La retirada de los glucocorticoides debe ser lenta, en varias semanas o meses.

Las tasas de respuesta recogidas en la literatura son muy variadas,

entre el 30 y el 78%. Posiblemente en función de la procedencia de la casuística. Si se trata de centros de referencia, es posible que se recojan casos que no respondieron inicialmente y las tasas sean más elevadas, posiblemente por contar con más formas esclerosantes.

Si no hay respuesta se ha recurrido a radioterapia o inmunosupresores: ciclofosfamida (CYC), ciclosporina (CyA), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA) o mofetilato de mofetilo (MFM). También hay casos en la literatura que se trataron con éxito mediante radioterapia, plasmaféresis o inmunoglobulinas i.v. (IGs) y,

Tabla 4. Criterios diagnósticos del Síndrome de Tolosa-Hunt

A	Uno o más episodios de dolor orbitario unilateral que persiste durante semanas sin tratamiento
B	Parálisis de uno o más de los nervios oculomotores (III, IV o VI) que puede coincidir con el inicio del dolor y/o demostración de granulomas en RMN cerebral o biopsia
C	La oftalmoplejía aparece con el dolor o en menos de dos semanas
D	El dolor y la parálisis se resuelven en 72 horas cuando se instaure un tratamiento correcto con glucocorticosteroides
E	Exclusión de otras causas mediante investigación adecuada

más recientemente, con fármacos anti-TNF.

FORMAS ESPECIALES DE IOI.

a) Dacrioadenitis. Se caracteriza por la presencia de dolor y tumefacción en la región superoexterna de la órbita (foto 3). Puede ser la expresión de una IOI o la manifestación de un Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Still, infección, linfoma o tumor de la glándula lagrimal. La neuroimagen puede ayudar al diagnóstico etiológico que, en ocasiones, preciará de biopsia. Si se sospecha un adenoma pleomórfico, deberá hacerse biopsia con aguja fina o resección en bloque.³

b) Miositis. Se trata de una inflamación limitada a los músculos. Puede ser expresión de una oftalmopatía tiroidea o de una IOI. Más raramente se tratará de un linfoma, enfermedad metastásica, fístula carótido-cavernosa o una miopatía infiltrativa.³ Puede ser uni- o bilateral y afectar uno o varios músculos, siendo más frecuente en mujeres. Las pruebas de imagen, incluyendo ecografía, son muy útiles en el diagnóstico.

c) Perineuritis idiopática. Se trataría de una IOI en la que la inflamación se limita a la vaina del nervio óptico (NO). En ocasiones se ha descrito en el contexto de una arteritis de la temporal o una granulomatosis de Wegener. Es importante conocer esta entidad que puede confundirse con una neuritis óptica desmielinizante, pero cuyo tratamiento es radicalmente distinto.⁵ En la tabla 3 se recogen las características diferenciales de ambas entidades.

d) Inflamación orbitaria esclerosante idiopática. Se trataría de una variante de IOI en la que, histológicamente predomina la esclerosis (que puede desbordar la órbita incluso), con un escaso componente celular.⁶ Habitualmente tiene un comienzo insidioso, con una esclerosis progresiva, preferentemente unilateral, que puede ser anterior o posterior, y que provoca un atrapamiento cicatricial de las estructuras de la órbita. Sería un equivalente de la fibrosis retroperitoneal, mediastinitis esclerosante, tiroiditis de

Riedel o colangitis esclerosante. La zona lateral y superior de la órbita se afectan con más frecuencia. Puede aparecer a cualquier edad, siendo la media de 40 años. Provoca dolor, que suele ser de bajo grado y carácter sordo, proptosis en el 80% de los casos, limitación de la motilidad ocular en el 60%, diplopía en el 40%, alteración en la visión de los colores en el 32% y disminución de la AV en el 61%. La TAC muestra una masa de bordes irregulares y contenido homogéneo que afecta a la glándula lagrimal y músculos extraoculares. La respuesta a corticoides suele ser pobre, sobre todo si el tratamiento no se inicia de forma precoz y con dosis elevadas (2 mg/Kg/d) de prednisona. De hecho, el diagnóstico se hace en ocasiones al realizar biopsia ante una IOI que no responde a corticoides. Hay casos aislados, descritos en la literatura, con buena respuesta a diferentes inmunosupresores: AZA, CyA y CYC, así como radioterapia. Hay solo un caso que se

trató con éxito con rituximab. Nosotros hemos tenido alguna experiencia favorable, en algún caso refractario, con CYC administrada en dosis de 500 mg i.v. cada 15 días, durante 3 meses, seguida de MTX de mantenimiento, asociados a glucocorticosteroides. La resolución completa es rara y no es infrecuente la pérdida de visión a largo plazo.

e) Síndrome de Tolosa-Hunt. Es una oftalmoplejía dolorosa debida a una inflamación "granulomatosa o no" del seno cavernoso y fisura orbitaria superior. Raramente se produce una inflamación más allá del seno o el ápex orbitario. La enfermedad sería parte de la inflamación orbitaria idiopática con la que comparte histología.⁷ Hay unos criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Cefaleas, que se recogen en la Tabla 3, debiendo resaltar que los enfermos se deben seguir durante 2-4 años para descartar que no se trate de una neoplasia. Con corticoides el dolor mejora en 24-72 h, la oftalmoparesia, si llega a remitir del todo, tarda varias semanas. En casos refractarios puede usarse AZA, CYC, MTX o radioterapia

D. ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

En ocasiones, la inflamación orbitaria se encuentra en el contexto de una enfermedad sistémica. Hay casos descritos en relación con una gran variedad. No obstante, la gran mayoría se corresponden con: sarcoidosis o vasculitis sistémicas, sobre todo granulomatosis de Wegener.

a) Sarcoidosis. Las glándulas lagrimales se afectan con mucha frecuencia en esta enfermedad, pero habitualmente no produce tume-

facción, siendo la sequedad la principal manifestación clínica. Cuando aparece tumefacción, el diagnóstico será sencillo si el paciente ya se sabe que padece la enfermedad, y se llegará a él a través de una biopsia, cuando no se conocía previamente⁸.

b) Vasculitis necrotizantes sistémicas. Son una causa excepcional de inflamación orbitaria (foto 4). La que produce inflamación orbitaria con más frecuencia es el Wegener. Los pacientes con Wegener tienen afectación oftálmica entre el 28 y el 58% a lo largo de la enfermedad, y entre el 8 y 16% al inicio, siendo la inflamación orbitaria una de las principales manifestaciones, que puede ocurrir como consecuencia de la progresión de la afectación sinusal o como expresión directa de la vasculitis.⁹ Suele haber dolor bilateral, eritema, proptosis y restricción de la motilidad. En la biopsia pueden aparecer datos propios de Wegener: vasculitis, granulomas y necrosis; aunque la aparición de los tres componentes es rara. La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), es fundamental. De estar presentes tendrán un patrón perinuclear (p-ANCA) y especificidad anti proteinasa 3 (PR3).

Un caso de interés es la presencia de inflamación orbitaria, ANCA (+) y ausencia de otros datos de Wegener. Posiblemente una expresión de un Wegener limitado.

c) Enfermedad de Erdheim-Chester. Es una histiocitosis xantogranulomatosa que puede producir una afectación orbitaria muy variable. Las lesiones pueden

afectar a cerebro, pulmón, corazón, hígado, riñones, retroperitoneo y sistema musculoesquelético. El diagnóstico es histológico.

E. NEOPLASIAS.

Las neoplasias se responsabilizan de hasta un 17% de los casos de inflamación orbitaria. Es interesante destacar el caso de linfomas y otros procesos linfoproliferativos. Los procesos linfoproliferativos son hasta el 6% de todas las masas orbitarias (linfoma la mitad).¹⁰ Hay formas benignas de hiperplasia linfoide reactiva e hiperplasia linfoide atípica, que pueden transformarse en linfomas. La afectación de conjuntiva, órbita y glándulas lagrimales aparecen en cerca del 10% de los linfomas extranodales. En el 50% se trata de linfomas asociadas a mucosas (MALT). Suelen aparecer en ancianos.

El diagnóstico de las neoplasias se hace cuando existe el diagnóstico de la neoplasia previamente, o cuando se hace una biopsia por la mala evolución de la enfermedad o la presencia de características atípicas en las pruebas de imagen. La tomografía de emisión de positrones con flúor 18 desoxiglucosa (PET-FDG) no parece diferenciar bien entre IOI y neoplasias.¹¹

F. MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

Incluyen fundamentalmente los quistes dermoide y el linfangioma orbitario.

a) Linfangioma orbitario. Es un tumor vascular benigno muy poco frecuente, que cursa con una infiltración difusa de la órbita que se hace aparente en la primera o segunda década de la vida, en forma de proptosis y restricción de los movimientos oculares, que puede agravarse por la

aparición de una hemorragia espon-tánea. Actualmente se clasifica entre las malformaciones veno-linfáticas. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la proptosis ocular, sobre todo en niños.¹²

b) Quistes dermoides. Se trata de malformaciones congénitas de carácter benigno, y crecimiento lento que pueden provocar proptosis en niños. El diagnóstico se hace por las técnicas de imagen. El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico bueno en general.¹³

G. FÍSTULAS ORBITARIAS Y CARÓTIDO-CAVERNOSAS.

Se trata de una patología compleja que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de una tumoración ocular. La historia clínica y la exploración oftalmológica pueden alertar sobre el diagnóstico que se confirmará mediante pruebas de imagen.¹⁴

5. ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFLAMACIÓN ORBITARIA

Suele ser un proceso multidisciplinario en el que es fundamental identificar de forma precoz aquellos pacientes con un curso rápidamente progresivo en riesgo de experimentar pérdida de visión. El oftalmólogo debe realizar una historia exhaustiva que recoja las manifestaciones clínicas y la evolución, así como los antecedentes patológicos y otras posibles quejas del paciente. La exploración oftalmológica debe ser minuciosa y es fundamental descartar una posible afectación del nervio óptico que se traducirá, desde el punto de vista clínico, en sus fases iniciales, en una alteración de la visión coloreada, alteraciones del campo visual y la presencia del denominado defecto pupilar aferente relativo

(DPAR); que se evidencia cuando, al iluminar el nervio óptico en el ojo normal, se produce una constricción pupilar, pero cuando inmediatamente se ilumina el ojo afecto, ambas pupilas se dilatan de forma anormal.

Tras la historia clínica y exploración, el oftalmólogo tendrá una idea diagnóstica, en función de la cual solicitará las pruebas complementarias que considere necesarias y el concurso de otros especialistas.

Serán pruebas potencialmente útiles: hemograma, parámetros inflamatorios, ANA, ANCA, FR, ECA, hormonas y anticuerpos anti-tiroideos, Rx de tórax, hemocultivos,... Las pruebas de imagen son fundamentales. La ecografía es útil en la evaluación de los tendones, también en casos de escleritis que pueden simular una inflamación orbitaria, los hallazgos del linfangioma son patognomónicos. El TAC es útil si se sospecha absceso y para una mejor valoración ósea y de senos paranasales. La RMN con contraste es la técnica más sensible (en caso de IOI puede sentar incluso pronóstico). La imagen diferencia la IOI de neoplasias o hemorragias, pero no de sarcoidosis, linfoma o meningioma. La biopsia no se requiere en la mayoría de los casos, pero en ocasiones es imprescindible para llegar a un diagnóstico, especialmente en los casos de neoplasias.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lutt JR, Lim LL, Phal PM, Rosenbaum JT. Orbital inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:207-22.

2. Bilyk JR. Periocular infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:414-23.
3. Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eye* 2006;20:1196-206.
4. Leibovitch I, Prabhakaran VC, Davis G, Selva D. Intraorbital injection of triamcinolone acetone in patients with idiopathic orbital inflammation. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1647-51.
5. Purvin V, Kawasaki A, Jacobson DM. Optic perineuritis: clinical and radiographic features. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1299-306.
6. Brannan PA. A review of sclerosing idiopathic orbital inflammation. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:402-4.
7. Wasmeier C, Pfadenhauer K, Rosler A. Idiopathic inflammatory pseudotumor of the orbit and Tolosa-Hunt syndrome--are they the same disease? *J Neurol* 2002;249:1237-41.
8. Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B, et al. Orbital and adnexal sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1657-62.
9. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:284-92.
10. Hatef E, Roberts D, McLaughlin P, Pro B, Esmaeli B. Prevalence and nature of systemic involvement and stage at initial examination in patients with orbital and ocular adnexal lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1663-7.
11. Miyamoto J, Tatsuzawa K, Owada K, Kawabe T, Sasajima H, Mineura K. Usefulness and limitations of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of malignancy of orbital tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48:495-9; discussion 499.
12. Kalisa P, Van Zielegem B, Roux P, Meire F. Orbital lymphangioma: clinical features and management. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2001:59-68.
13. Ahuja R, Azar NF. Orbital dermoids in children. *Semin Ophthalmol* 2006;21:207-11.
14. de Keizer R. Carotid-cavernous and orbital arteriovenous fistulas: ocular features, diagnostic and hemodynamic considerations in relation to visual impairment and morbidity. *Orbit* 2003;22:121-42.

OFTALMOPATÍA DE GRAVES



Miguel Quesada Charneco, Carmen Tenorio Jiménez, Mariela Varsavsky,
María del Carmen Yeste Doblas.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Cecilio.
Granada. España

1. GENERALIDADES

La Oftalmopatía (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente e importante de la enfermedad de Graves, con la que comparte una base autoinmune.

Aunque por estudios de imagen la afectación ocular está presente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves, solo en la mitad de los mismos es clínicamente evidente, de una forma relevante en un tercio y afortunadamente solo en el 5-6% de los casos puede llegar a poner en riesgo la visión¹.

Los pacientes con OG suelen presentar hipertiroidismo, si bien un 10% de los casos pueden encontrarse en eutiroideos (oftalmopatía de Graves eutiroidea), o hipotiroideos².

La relación temporal entre la OG y la alteración de la función tiroidea es variable. Aunque en la mayoría de las ocasiones ambas coinciden en el tiempo, la OG puede ser anterior o posterior al desarrollo del hipertiroidismo².

La OG es una entidad heterogénea en su presentación. Sin embargo, la presencia de alteración de la función tiroidea junto con algún signo o síntoma como el edema e inflamación de los tejidos blandos oculares, la retracción del párpado superior, la exoftalmos o la disminución de la motilidad ocular hacen el diagnóstico casi seguro³.

La afectación ocular suele ser bilateral, aunque no siempre simétrica⁴. La ausencia de retracción del párpado superior, la presencia de un estrabismo divergente o una afectación totalmente unilateral obligan a descartar otras posibilidades diagnósticas entre las que se encuentran el síndrome de Cushing, la obesidad, la inflamación orbitaria idiopática, la miositis, la celulitis orbitaria, los tumores primarios o metastáticos de la órbita, la fístula cavernosa de la arteria carótida y diversas enfermedades granulomatosas. En dichas situaciones, el uso de la tomografía computarizada (TC), de la resonancia magnética nuclear (RMN) y la cuantificación de anticuerpos contra el receptor de la TSH (TSI) pueden ser de ayuda al diagnóstico⁵.

2. BASES AUTOINMUNES

El proceso parece iniciado por un conjunto de linfocitos T autorreactivos contra antígenos compartidos por el tiroides y por la orbita ocular, que pondrían en marcha una compleja respuesta autoinmune. La secreción de diversas citoquinas estimularía la expansión del tejido adiposo y de los fibroblastos así como el acúmulo de glucosaminoglicanos de origen fibroblástico en la cavidad orbitaria². Los linfocitos B actuarían presentando antígenos (receptor de TSH y/o receptor de IGF-

I)^{6,7} o produciendo autoanticuerpos⁸. Parecen existir bases genéticas sobre la que algunos factores ambientales podrían actuar como promotores del desarrollo y de la progresión de la enfermedad.

3. EVALUACIÓN.

La OG puede presentar una fase inicial en ocasiones de gravedad creciente, alcanzando una posterior de meseta y por último una de gradual mejoría hasta alcanzar una fase de estabilización⁹. Así pues, las fases iniciales suelen corresponder a una enfermedad activa, con inflamación de base y con la posibilidad de inmunomodulación mediante tratamiento médico. Las fases tardías se asocian a enfermedad inactiva, con poca o nula actividad inflamatoria constituyendo la fase óptima para el tratamiento quirúrgico rehabilitador¹⁰.

Así pues, en todo paciente que presente una OG debe valorarse la fase de la enfermedad (activa o inactiva) así como su gravedad.

A) FASE DE LA OG:

Síntomas:

Un 40% de pacientes presentan síntomas de irritación ocular como lagrimeo, fotofobia o sensación de cuerpo extraño¹¹. En concreto, los dos últimos son muy sugerentes de enfermedad activa, junto con dolor orbitario y diplopía intermitente, que empeora con la deambulación y asocia dolor a

la mirada fija¹². Siempre debe preguntarse al paciente sobre su función visual, pues la presencia de visión borrosa generalizada o parcheada o alteraciones en la visión cromática son síntomas que, además de indicar enfermedad activa, constituyen graves manifestaciones de compresión del nervio óptico o neuropatía óptica distiroidea (NOD) que obligan a un tratamiento urgente¹³.

Signos:

De forma aislada ningún signo es útil como indicador de actividad inflamatoria. Por ello suele usarse un conjunto de ellos incluidos en diversos sistemas de escalas.

- Escala de actividad clínica (Clinical Activity Store)¹⁴. De sencilla aplicabilidad en la clínica muestra además, cierta capacidad de predecir la respuesta al tratamiento inmunosupresor¹⁵ (Tabla 1)

- Tejidos blandos: deben valorarse cinco signos importantes indicativos de actividad como son el edema y el enrojecimiento palpebral, la quemosis, el enrojecimiento conjuntival y la inflamación de la plica o de la carúncula.

Técnicas de imagen y de laboratorio:

En general, y hasta la fecha, ninguna medida aislada de laboratorio (cuantificación de TSI, glucosaminoglicanos, citoquinas) o de imagen (RMN o escintografía), ha logrado determinar la actividad de la enfermedad ni la predicción de la respuesta al tratamiento.

B) GRAVEDAD DE LA OG:

Es útil seguir la siguiente clasificación¹⁶: 1) OG con compromiso visual. Son datos claves los derivados de la compresión del nervio óptico (NOD). Obligan a un trata-

Escala de Actividad Clínica de la OG
Dolor espontáneo retrobulbar
Dolor con el movimiento ocular
Enrojecimiento de los párpados
Enrojecimiento conjuntival
Edema palpebral
Edema de la carúncula
Edema conjuntival

Tabla 1. Dar 1 punto por cada signo o síntoma presente. 0 - 2 puntos: enfermedad inactiva. 3 - 7 puntos: enfermedad activa.

Rasgos de la OG leve y moderada-severa		
Característica	OG Leve	OG moderada-severa
Retracción palpebral (mm)	<2	≥2
Exoftalmos (mm)	<3	≥3
Afectación de partes blandas	Leve	Moderada a severa
Afectación músculos extraoculares (diplopia)*	Ausente o intermitente	Inconstante o constante
Afectación corneal	Ausente o leve	Moderada

Tabla 2. * Diplopía intermitente: presente cuando el paciente se encuentra fatigado o al despertar por las mañanas, diplopía inconstante: presente en posiciones extremas de la mirada y diplopía constante: con el paciente mirando al frente y con la mirada hacia abajo.

miento urgente; 2) OG moderada-grave. Afecta al paciente en sus actividades cotidianas y justificarían la intervención médica inmunosupresora o quirúrgica (enfermedad activa o inactiva respectivamente); y 3) OG leve. Mínima afectación en la vida diaria del paciente que hace innecesario el tratamiento médico o quirúrgico. Ta-

les pacientes presentan uno o más de los siguientes datos: mínima retracción palpebral (< 2 mm), mínima afectación de partes blandas, exoftalmos menor de 3 mm sobre la normalidad ajustada por sexo y raza, diplopía transitoria o ausente y síntomas de afectación corneal que responden de forma adecuada a lubricantes.

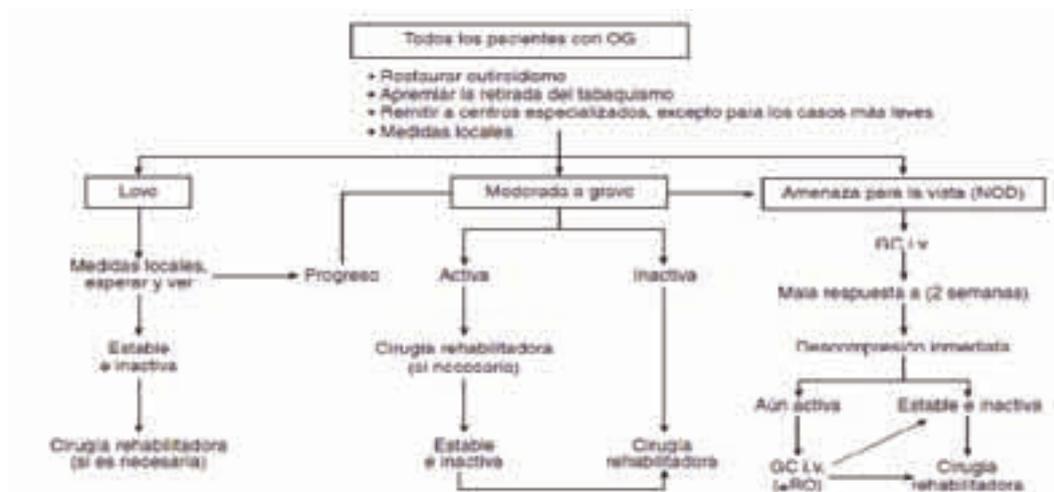


Figura 1. Tratamiento de la OG16. La cirugía rehabilitadora consiste en descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo, alargamiento del párpado y blefaroplastia/frontoplastia.. GC i.v.: glucocorticoides intravenosos; NOD: neuropatía óptica distiroidea; RO: radioterapia orbitaria.

Valoración clínica de la gravedad:

Se emplea los datos expuestos en la tabla 2¹⁶.

Afectación del nervio óptico (NOD) y/o disrupción corneal

Ambas indicativas de riesgo de pérdida visual y determinantes de tratamiento inmediato. Debe tenerse en cuenta que el ojo con menor proptosis y con motilidad limitada así como ciertos grupos como los fumadores, el sexo masculino y los diabéticos conllevan un especial riesgo. Se ha de valorar siempre la capacidad visual cuya afectación debe levantar sospechas de NOD y/o de disrupción corneal. La campimetría, los potenciales evocados visuales, la TC/RMN orbitaria pueden ser de utilidad ante sospecha de NOD. La presencia de dos o más de los siguientes datos, aún en ausencia de edema del disco óptico deben levantar sospecha de esta fase: alteración de la agudeza visual, de las respuestas pupilares, de la visión

cromática, de la campimetría o de los potenciales evocados¹⁷.

4. TRATAMIENTO

Las actitudes a seguir pueden ser: 1) Actitud expectante: apropiado para aquellos casos en que no exista claramente compromiso visual y con síntomas ausentes o leves, 2) tratamiento médico: que deberá emplearse en las fases activas de la enfermedad, y 3) tratamiento quirúrgico: imperativo ante casos de compromiso visual y/o cuando el tratamiento inmunomodulador fracasa o bien en la fase inactiva del proceso (rehabilitación funcional y estética)

MEDIDAS GENERALES

Los pacientes con OG presentan un alto grado de ansiedad derivado de la alteración estética y funcional ocular así como de la propia disfunción tiroidea. Son además, un reto para el equipo médico encargado de su tratamiento que debe encauzar dichos sentimientos junto con el

mejor tratamiento según la fase del proceso¹⁸. Debe siempre insistirse en el abandono del tabaco dada su asociación a formas graves de OG¹⁹. Además, debe alcanzarse precozmente el eutiroidismo, evitando que con cualquiera de los tratamientos empleados (antitiroideos, yodo radiactivo o cirugía) se produzca hipotiroidismo, dado su impacto negativo sobre la OG²⁰. El empleo del radioyodo en pacientes con OG es controvertido. Parece que su empleo, comparado con los antitiroideos de síntesis, puede favorecer la progresión de la OG en un 15% de los pacientes²¹, especialmente en los fumadores, en los pacientes que presenten altas concentraciones de T3 o con títulos elevados de TSI ($\geq 7,5$ UI/L) o en aquellos en los que se induzca un hipotiroidismo inadecuadamente suplementado tras el tratamiento. Parece que en estos grupos de riesgo, el empleo de prednisona oral (0,3 a 0,5 mg por Kg), iniciados

del primer al tercer día tras el radioyodo y con descenso progresivo en un periodo de tres meses podría prevenir la progresión de la OG²².

Son recomendables otras medidas sencillas como lubricantes oculares, lágrimas artificiales, elevación del cabezal de la cama en casos de edema periorbitario, gafas de sol y prismas correctores en casos de diplopía. La toxina botulínica puede mejorar la retracción del párpado superior²³.

TRATAMIENTO MÉDICO EN LA OG ACTIVA LEVE

Puede ser suficiente una actitud expectante y algunas de las medidas básicas referidas en el apartado anterior (lágrimas artificiales, gafas de sol, etc.). Debe mantenerse un seguimiento del paciente puesto que la progresión de la OG a un grado moderado-grave puede ocurrir hasta en un 25% de los pacientes²⁴.

TRATAMIENTO MÉDICO EN LA OG ACTIVA MODERADA-GRAVE **Corticoides:**

Constituye el tratamiento médico más útil de la OG activa²⁵. Aunque se han ensayado diversas vías de administración (retrobulbar, subconjuntival, oral e intravenosa), éstas dos últimas son, sin duda, las que mejores resultados ofrecen^{26,27}. La vía intravenosa ofrece mejores respuestas que la terapia oral (88% vs. 63% y 77 vs. 51%; para tratamiento intravenoso y oral respectivamente)^{28,29}. Además, los pulsos intravenosos ofrecen diversas ventajas como una respuesta clínica más rápida (entre 1 y 2 semanas del inicio del tratamiento), lo que permite identificar de forma precoz a los no

respondedores a fin de seleccionar otros tratamientos alternativos y minimizan el riesgo de hiper-cortisolismo³⁰. Sin embargo, las altas dosis empleadas obligan al seguimiento del paciente por sus potenciales efectos adversos sobre la presión arterial, electrolitos, metabolismo hidrocárbónico, masa ósea y mucosa gástrica, entre otros. En concreto, el fallo hepático parece ser la complicación más seria del uso de pulsos de corticoides a elevadas dosis³¹ aunque raro y solo observado en pacientes que superan una dosis total de 8 g de metilprednisolona.

Pautas: No existe un claro consenso sobre las dosis y pautas a utilizar. De optar por el tratamiento oral puede iniciarse con 40 mg o más de prednisona al día e ir progresivamente disminuyendo la dosis hasta su suspensión en 4 o 6 meses²⁷. Si se opta por la vía intravenosa se administrara 6-metilprednisolona 500 mg a la semana por 6 semanas, seguidos por 250 mg por otras 6 semanas (dosis acumulada de 4,5 g en 12 semanas de tratamiento)²⁹.

Ciclosporina:

Puede tener un papel en el reducido grupo de pacientes con OG resistentes a la prednisona oral. Combinada con los corticoides permite disminuir la dosis de los mismos y aumentar el porcentaje de respondedores³².

Radioterapia orbitaria:

Actúa de forma preferente mejorando la motilidad. Sus efectos son tardíos en aparecer, alcanzando su máximo efecto a los 6 meses del tratamiento. No supone una ventaja frente a los corticoides orales en monoterapia, aunque la

asociación de ambos tratamientos sí parece mejorar los resultados^{28,33}. Debe evitarse su aplicación en pacientes menores de 35 años de edad por el teórico riesgo de inducción de neoplasias y tener en cuenta que la radioterapia puede empeorar la retinopatía diabética e hipertensiva (contraindicaciones formales para su empleo) e inducir la formación de cataratas.

Otros tratamientos:

En los últimos años asistimos a nuevas opciones terapéuticas dirigidas a las múltiples y potenciales dianas etiopatogénicas de la OG³⁴. Algunos o no han demostrado ventajas o bien son escasas, como los análogos de somatostatina (octeótride y lanreótide) y la inmunoglobulina intravenosa³⁵ respectivamente. Otros muestran cierta utilidad aunque basados en pequeños estudios no controlados, como el etanercept (receptor soluble del TNF α)³⁶. Por último el rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20) de resultados prometedores en un principio³⁷, pero que estudios posteriores eso sí, de diseño abierto, le otorgan una eficacia comparable a la corticoterapia intravenosa³⁸.

TRATAMIENTO DE LA OG GRAVE CON RIESGO DE AFECTACIÓN VISUAL (NOD)

Los pacientes con clínica compresiva del nervio óptico constituyen una emergencia médica. Debe iniciarse el tratamiento con altas dosis de corticoides orales o intravenosos, por ejemplo; 1 g de 6-metilprednisolona intravenosa al día por tres días consecutivos. Una respuesta leve o ausente, de 1 a 2 semanas de iniciado el tratamiento, obliga a dirigir al paciente

a la descompresión quirúrgica orbitaria¹⁶. No existe ventaja en comenzar con descompresión quirúrgica respecto a comenzar con corticoterapia³⁹. Además, si se opta en primer lugar por cirugía, la mayoría de los pacientes requerirán corticoterapia adicional mientras que menos de la mitad de los pacientes inicialmente tratados con corticoides necesitan descompresión³⁹.

Debe tenerse en cuenta que otras alteraciones pueden poner en riesgo la visión además de la compresión del nervio óptico. Así, la ulceración grave corneal exige un tratamiento especializado sin demora (cirugía del párpado, toxina botulínica, descompresión orbitaria entre otros).

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS DE LA OG

La descompresión quirúrgica debe ser utilizada de forma urgente ante datos de compresión del nervio óptico (NOD) o de graves lesiones corneales. En caso contrario, la cirugía se aconseja efectuarla en las fases inactivas del proceso (habitualmente transcurridos 6 o más meses de la estabilización de los signos y síntomas de la enfermedad)⁴⁰. La cirugía debe seguir una estricta secuencia en su realización. Así, la descompresión orbitaria debe preceder al tratamiento del estrabismo y éste a la cirugía palpebral¹⁶.

5. CONCLUSIONES

Un resumen del manejo de la OG se expone en la figura 1¹⁶. Los pacientes con OG presentan una clara disminución en su calidad de vida comparable a los pa-

cientes con diabetes u otras enfermedades crónicas¹⁸. Existen en la actualidad escalas específicas sobre calidad de vida para este grupo de pacientes. Con su uso se demuestra un impacto positivo sobre dicho aspecto con las técnicas descompresivas, con la irradiación orbitaria y con la cirugía del estrabismo y palpebral⁴¹. Cada vez está más claro que el abordaje de los pacientes con OG debería ser de una forma ideal, multidisciplinar, con expertos en su manejo¹⁶. De esta forma podría evitarse que muchos pacientes con OG reciban un tratamiento inadecuado caracterizado por el uso de corticoterapia excesiva en tiempo y/o cantidad o por cirugía insuficiente y/o tardía²⁷.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21:168-199.
2. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and treatment. *Endocr Rev* 1993;14:747-793.
3. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119:792-795.
4. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004;20:224-225.
5. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
6. Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in orbital adipose/connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:193-195.

7. Weightman DR, Perros P, Sherif IH, Kendall-Taylor P. Autoantibodies to IGF-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1993;16:251-257.
8. Drexhage HA. Are there more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease? *Endocrinology* 2006;147:9-12.
9. Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8:423-425.
10. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:283-303
11. Bartley GB, Fatourehchi, V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-290.
12. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993;111:197-201.
13. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91:455-458.
14. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14. [Erratum, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:632.]
15. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:145-155.
16. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Con-

- sensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158: 273-285
17. Dickinson AJ. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel (Switzerland): S Karger AG; 2007. p. 1-26.
 18. Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P. Psychological implications of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2007;157:127-131.
 19. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2007;21:1135-1145.
 20. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, Van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1098-1101.
 21. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338: 73-78.
 22. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-1352.
 23. Kikkawa DO, Cruz RC Jr, Christian WK, Rikkers S, Weinreb RN, Levi L, et al. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:427-431.
 24. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:45-50.
 25. Hart RH, Perros P. Glucocorticoids in the medical management of Graves' ophthalmopathy. *Minerva Endocrinol* 2003;28:223-231.
 26. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:229-237
 27. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol* 2006;155:207-211.
 28. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3562-3567.
 29. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-5240.
 30. Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:328-336.
 31. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004;14:403-406.
 32. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, Van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321: 1353-1359.
 33. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone vs. radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;342:949-954.
 34. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:147-153.
 35. Bartalena L, Lai A, Compri E, Marcocci C, Tanda ML. Novel immunomodulating agents for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24:251-256.
 36. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005;19:1286-1289.
 37. El Fassi D, Nielsen HC, Hasselbalch HC, Hegedüs L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006;16:709-710.
 38. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro, N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:33-40.
 39. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:323-328.
 40. Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindboom R, Prummel MF, Wiersinga WM. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006;113:874-878.
 41. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:391-398.

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 ADEA

JEREZ DE LA FRONTERA: FEBRERO 2010