

Cuadernos de **Autoinmunidad**

Octubre 2010
AÑO 3 · Nº 3

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REPORTAJES

- **Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica**
- **Utilidad de la proteómica en el estudio de las enfermedades autoinmunes**

2 · EDITORIAL

Séptimo número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

24 · REVISIONES

Lupus Eritematoso Sistémico · Artritis Reumatoide · Síndrome Antifosfolípido · Esclerodermia · Vasculitis Sistémicas · Síndrome de Sjögren · Enfermedad de Behçet · Miopatías Inflamatorias · Embarazo en Enfermedades Autoinmunes · Inflamación Ocular · Dermatología y autoinmunidad · Genética · Hipertensión pulmonar · Inmunología · Nefrología · Pediatría · Osteoporosis corticoidea

Cuadernos de
Autoinmunidad
Año 3 Volumen 3
Octubre 2010
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
Ildelfonso Espigado Tocino
Francisco José García Hernández
Rosa García Portales
Javier Martín Ibáñez
Norberto Ortego Centeno
Paloma Rivera de Zea
Ricardo Ruiz Villaverde
José Mario Sabio Sánchez
Julio Sánchez Román
Jaime Sancho López
Manuel Valenzuela Barranco

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Reina Victoria 47, 6º D
28003 Madrid
Telf. 91 553 74 62
Fax: 91 553 74 62
E-mail: correo@ibanezyplaza.com
Web: www.ibanezyplaza.com

Impresión

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

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

Cuadernos de Autoinmunidad

Séptimo número

Estimados amigos,

Ponemos en vuestras manos un nuevo número de NUESTRA revista. En ella contamos con dos artículos de fondo de gran interés. El primero de ellos, escrito por Enrique de Ramón y colaboradores, en el que se hace una revisión actual y eminentemente práctica del tratamiento de la nefritis lúpica, a cuya calidad contribuye, sin lugar a dudas, la gran experiencia de este grupo en el manejo de este tipo de pacientes. En el segundo, Jaime Sancho y Mercedes Zubiaur, del Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (CSIC) de Granada, nos ayudan a introducirnos en el mundo de la proteómica. Esta "ciencia", junto a la genética, va a tener cada día más importancia en el estudio de las enfermedades autoinmunes, y es importante que los clínicos nos vayamos familiarizando con ella. Otro aspecto importante de este número de la revista es la incorporación de dos nuevas especialidades: la pediatría y la nefrología. Para revisar aspectos autoinmunes de la primera contamos con la participación de la Dra Estibaliz Iglesias y colaboradoras, del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Rocío, y para la segunda, con la de la Dra Ana Ávila del Servicio de Nefrología del Hospital Dr. Peset de Valencia. Además, el Dr. Javier Muñoz, del Servicio de Inmunología del Hospital Torrecárdenas de Almería, que ya había escrito previamente sobre la fisiopatología del LES, se incorpora a la tarea de revisar los temas relacionados con inmunología básica. Por otra parte, por motivos logísticos se han incluido dos comentarios sobre osteoporosis corticoidea que nos han parecido de interés.

A todos los colaboradores, como siempre, mi agradecimiento. Espero que os sea de utilidad.

Un fuerte abrazo

Norberto Ortego Centeno



Adoración Martín Gómez¹, Lucía Valiente de Santis², Enrique de Ramón Garrido², Remedios Toledo Rojas³, Miguel Ángel Frutos Sanz³

1- Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

2- Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga.

3- Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más graves que puede presentarse en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Conlleva una disminución de la supervivencia en relación a los pacientes sin NL [1]. Mas allá de reducir la mortalidad o la insuficiencia renal crónica (IRC), y la subsiguiente necesidad de diálisis o trasplante, que suelen ser resultados a largo plazo, los resultados subrogados de interés clínico en el tratamiento actual de la NL incluyen: la remisión completa o parcial de un brote con dosis medias-altas de glucocorticoides (GC) e inmunosupresores (IS), el manejo de la falta de respuesta, el control de nuevos brotes de actividad renal o extrarrenal (mantenimiento de la remisión) con dosis bajas de GC e IS menos tóxicos, la reducción de la proteinuria con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA/ARA-II) y el mantenimiento del filtrado glomerular, el control del peso y otros factores de riesgo vascular y la prevención de las complicaciones infecciosas y los efectos adversos relacionados con el uso prolongado de GC e IS, así como la reducción de costes y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud. Todos estos objetivos se

apoyan en la información obtenida de las diferentes pruebas diagnósticas, analíticas, patológicas y de imagen, que permiten su detección precoz, así como establecer el pronóstico del paciente [2].

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PATOLÓGICO DE LA NEFRITIS LÚPICA

El diagnóstico de un brote de NL se basa en la presencia de alteraciones clínicas (hipertensión arterial [HTA], edemas, oligoanuria) y analíticas (proteinuria, sedimento activo, elevación de los niveles de anticuerpos anti-DNA nativo, disminución del filtrado glomerular y los niveles del complemento hemolítico total y los factores C3 y C4 en sangre) [3]. La biopsia renal proporciona información complementaria de interés diagnóstico, pronóstico y terapéutico [4,5,6]. Dado que la correlación clínico-patológica no es óptima [7,8,9] los autores están de acuerdo en la necesidad de realizar una biopsia renal, tanto en el diagnóstico inicial, como ante la presencia de nuevos brotes de actividad [2,3,10]. En los casos de falta de respuesta al tratamiento una nueva biopsia puede no ser necesaria si la lesión inicial era de tipo proliferativo [11]. Por otra parte, ante una respuesta incompleta, con proteinuria residual, una nueva biopsia puede

no mostrar actividad [12,13], lo que nos llevaría a no continuar el tratamiento IS; no obstante, algunos pacientes con proteinurias moderadas presentan lesiones patológicas en la biopsia que justifican la intensificación del tratamiento [14] (figura 1). No se considera necesario el tratamiento de pacientes con alteraciones en la biopsia sin datos analíticos de lesión renal, situación que probablemente se corresponde con fases iniciales de la NL [15], pero sólo la biopsia garantiza la remisión de la NL frente al concepto de respuesta [2]. Las diferentes clasificaciones patológicas de la NL, incluida la más reciente de las ISN/RPS 2003 [16], tienen como objetivo homogeneizar las muestras de pacientes para mejorar el conocimiento de los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y de tratamiento de la entidad. Aunque se han hecho algunas validaciones [17], se trata de objetivos de futuro. Los ensayos clínicos que han evaluado los diferentes tratamientos se han realizado en pacientes con NL en su conjunto, incluyendo formas focales, difusas y membranosas [18]. En los análisis de subgrupos a posteriori se han valorado los resultados en algunas formas patológicas concretas, pero la validez e importancia de estos datos todavía debe ser confirmada [19].

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE REMISIÓN

Desde la década de los 80 del siglo pasado, el tratamiento de inducción de remisión en la NL combina el empleo de GC con IS [20,21,22,23]. Los pacientes que se consideran más graves, suelen recibir tres pulsos iv de 500-1.000 mg/día de 6-metilprednisolona al inicio. Se utilizan dosis medias-altas de prednisona y ciclofosfamida (CF), oral o intravenosa (iv) [24,25,26,27]. En el Euro lupus Nephritis Trial (ELNT) [28] pudo demostrarse una eficacia similar, con menos riesgo de infección, de las dosis “bajas” de CFiv, frente a las dosis “altas” utilizadas en los ensayos del National Institute of Health (NIH), lo que también hemos podido observar nosotros personalmente [29]. Por otra parte, en los últimos 10 años se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) que han mostrado, tanto en los estudios individuales como en los meta-análisis, que el ácido micofenólico (AMF) es, cuando menos, igual de eficaz que la CF en caucásicos y asiáticos [23,30,31,32,33,34,35,36] y superior en negros e hispanos [35], con menos o similares efectos adversos, a pesar de las diferencias que pueda haber entre los estudios primarios (pacientes, intervenciones, resultados evaluados) [23,35]. Actualmente, ambos se consideran tratamientos estándar en la NL [37], aunque el AMF no está autorizado todavía; puede prescribirse siguiendo la normativa del real decreto 1015/2009 y resolución 369/09 del SAS sobre utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en fi-

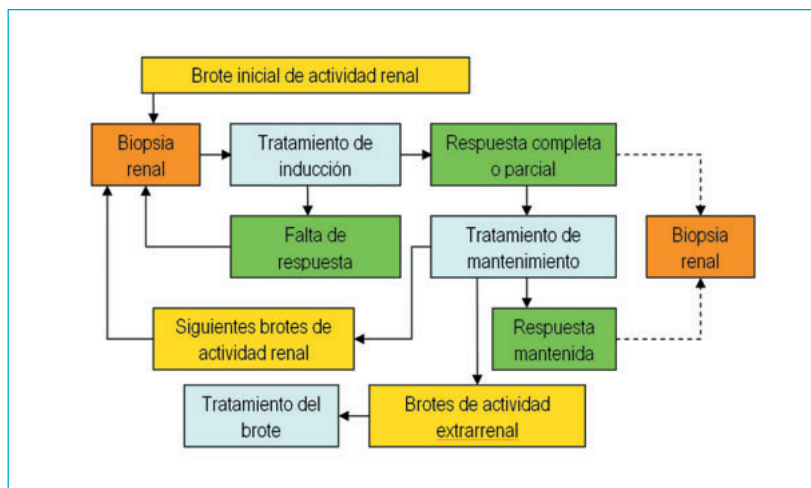
cha técnica. Además de las diferencias o deseos particulares del paciente en relación con los efectos adversos, la inclinación por uno u otro puede depender del coste, la comodidad, las expectativas de cumplimentación, los deseos de procreación, o la calidad de vida, entre otros aspectos [38] (tabla 1). Muchos clínicos plantean la necesidad de un tratamiento “más agresivo” en las formas más graves de NL [39]. Esta práctica puede ser razonable, pero, por ahora, no está avalada por la investigación clínica. Por ejemplo, en el estudio ALMS, los pacientes del brazo de tratamiento con CFiv recibieron 0.5-1 gramo/m², iv, mensual, durante 24 semanas, con resultados similares a los del grupo de AMF [40]. Por otra parte, los factores pronósticos más importantes a largo plazo, tales como la respuesta al tratamiento de inducción [41,42,43], o la instauración de tratamiento de mantenimiento y el desarrollo de brotes posteriores de actividad [41,43], no se conocen en el momento del tratamiento inicial.

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

La reciente separación del tratamiento de los brotes de actividad de NL en una fase de inducción y otra de mantenimiento tiene interés práctico, pero no siempre es posible establecer un claro punto de división entre ambas fases (¿3[44]-6[18]-12[37] meses?). De los meta-análisis antes citados, los más antiguos [20,21,22] y cuatro de los más recientes [23,30,32,33] incluyen estudios que evalúan tanto la fase de inducción como la de mantenimiento de remisión en la NL. La pauta de tratamiento NIH con

CFiv incluía, tras los 6 primeros meses, un periodo posterior durante el cual el paciente recibía un gramo trimestral de CFiv durante 18 meses [24]. Actualmente, en esta segunda fase de mantenimiento, y para evitar la aparición de nuevos brotes de NL (38% a 45% en una media de seguimiento entre 96.5 y 117 meses [24,45,46,47]), que conllevan un mal pronóstico [43,48,49], así como actividad extrarrenal, se tiende a utilizar dosis bajas de prednisona, durante el menor tiempo posible, y un IS menos tóxico que la CF, en general, azatioprina (AZA) [28] o dosis menores de AMF, durante periodos prolongados, 36-60 meses [18,44]. Los resultados de los meta-análisis no han mostrado diferencias entre estos dos últimos fármacos [23,30,32,33] (tabla 1). Solo más recientemente se han desarrollado ensayos clínicos que específicamente valoran los resultados del tratamiento de mantenimiento de remisión en la NL. El estudio MAINTAIN se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad del AMF frente a la azatioprina (AZA), con un seguimiento de 105 pacientes durante 60 meses. No se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes [44]. No obstante, en el estudio ALMS Maintenance, en el que han sido tratados 227 pacientes durante 36 meses, sí que ha habido menos fallos de tratamiento, definido como un resultado combinado de muerte, IRC, duplicación mantenida de la creatinina o brote de NL (proteinúrico o nefrítico), en el grupo de AMF comparado con el de AZA, demostrándose superioridad estadísticamente significativa ($p=0.003$) [50,51].

Figura 1. Diagrama de flujo del manejo diagnóstico y terapéutico de la nefritis Lúpica



MANEJO DE LOS NUEVOS BROTES DE ACTIVIDAD RENAL, LA FALTA DE RESPUESTA Y TERAPIA ANTI-CD20

Los nuevos brotes de NL pueden manejarse de forma similar a los brotes previos [43]. Como alternativa a la falta de respuesta al tratamiento de inducción con CF o AMF en la NL, situación que puede presentarse en un 15% de los pacientes [24,45,46,47], existen diferentes opciones, aunque sin el respaldo de resultados obtenidos en ECCA. En la medida en que disponemos de dos pautas de tratamiento IS, una alternativa razonable, ante la falta de respuesta a una de ellas, sería utilizar la otra, CF vs AMF o viceversa. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que ha sido empleado en la NL para estas situaciones de falta de respuesta o brotes repetidos, con buenos resultados en estudios observacionales [12,52,53]. El diseño de los ECCA que han evaluado la eficacia y seguridad de la terapia anti-CD20 (Rituximab y Ocrelizumab) en la NL, estudios LUNAR [54] y BELONG [37], respectivamente, han combinado las fases de inducción y manteni-

miento de remisión. En ambos casos el fármaco biológico se ha añadido a uno de los tratamientos estándar anteriormente referidos: GC con AMF en el LUNAR, y GC con AMF o GC con CFiv-pauta ELNT seguido de AZA, a criterio del investigador, en el BELONG. El estudio LUNAR no ha mostrado beneficio [55] y la fase de tratamiento del estudio BELONG se ha suspendido antes de su finalización, por lo que en este momento seguimos a la espera. No obstante, el Rituximab se usa actualmente en la práctica clínica como uso compasivo [56,57], aunque los resultados no siempre son tan optimistas cuando se evalúan con un instrumento validado como el BILAG en los distintos órganos y sistemas [58]. Quedan todavía muchas preguntas pendientes, cuya resolución podría aclarar las discrepancias entre los resultados observados en la práctica clínica y los obtenidos en los ECCA, tales como, el uso combinado en la fase de inducción de 6-MP o CFiv [59], y en la fase de mantenimiento de AMF [60], o cuáles son los factores pronósticos de respuesta.

Otras alternativas de tratamiento en

la NL son los fármacos anticalcineurínicos, tacrólimus (Tc) [61] y ciclosporina (CP) [62], que pueden combinarse como terapia múltiple [63] (tabla 1). Este apartado y el manejo de la NL membranosa, tipo V, o las formas menos frecuentes de afectación renal en el LES [9,64,65], merecen una revisión específica, así como las posibilidades de tratamiento que suponen la hemodiálisis, preferible a la diálisis peritoneal, y el trasplante renal, que tiene una buena evolución en estos pacientes [66].

TRATAMIENTO ADJUVANTE EN LA NEFRITIS LUPICA

Recientemente, se ha publicado una excelente revisión de este apartado [3]. El control regular de los pacientes con NL y la colaboración de un especialista en nefrología y en las manifestaciones extrarrenales del LES es fundamental para su seguimiento. De esta forma se podrán detectar precozmente los brotes de actividad de la enfermedad y distinguirlos del daño acumulado, ya establecido, secuela de brotes anteriores, o relacionado con los efectos adversos del tratamiento u otras complicaciones que presente el paciente [67]. Como en el grupo general de pacientes con proteinuria, los IECA y ARA-II, o ambos, tienen un efecto antiproteinúrico, independiente de los cambios en la tensión arterial, retrasando el desarrollo de IRC. Este efecto beneficioso se ha descrito también en pacientes con NL [71]. Como consecuencia, los IECA y/o ARA-II, serían fármacos de elección para el control de la HTA, con el objetivo de mantener cifras inferiores a 130/80 mmHg, obteniendo, tanto un efecto protector de la función renal, como del riesgo

Tabla 1. Manejo de la nefritis lúpica en relación con el diagnóstico, tratamiento y valoración pronóstica del paciente.

FASE	SITUACIÓN	CRITERIO / INTERVENCIÓN	COMENTARIOS
DIAGNÓSTICO	LES	Criterios ACR con ANA (+)	Acuerdo en hacer biopsia en pacientes con manifestaciones clínicas
	NL	Pro/Cro >0.5; sedimento activo; hallazgos de biopsia renal: ISN/RPS 2003	
TRATAMIENTO III-IV-V	Inducción de remisión (3-6-12 meses)	Pulsos 6-MP (500-1.000 mg/iv/día/3días) PD (0.5-1-0 mg/kg/día) con ↓ rápido AMF (MFS 1.080 mg-MMF 1.500 mg/12 h) CF iv ELNT 500 mg/2 semanas/3 meses CF iv NIH 1 gr/mensual/6 meses CF oral, 1.5-2.0 mg/kg/día/2-4 meses	Considerar para elección del tratamiento: Etnia, CCr, hallazgos de biopsia, tolerancia, sexo femenino, costo, cumplimentación, etc. Resultados de relevancia clínica: Respuesta (RC/RP/FR), remisión histológica, recidivas (brotes), Crx2, IRC, mortalidad, infecciones, neoplasias. Control estricto de comorbilidades: trombosis, PRU, HTA, Obesidad, Dislipemia, Diabetes, Osteoporosis, Infecciones, etc.
	Mantenimiento de remisión (36-60 meses)	PD (<10 mg/día) y retirada AMF (MFS 720 mg-MMF 1.000 mg/12 h) AZA, 1-2 mg/kg/día CF iv NIH trimestral	
	Falta de respuesta, otras alternativas de inducción o mantenimiento	Cambiar de pauta. RTX (375 mg/m2/semanal/4 semanas) con o sin pulsos de 6-MP o CF iv Tc (Co: 3-8 ng/ml) CP (Co: 80-150 ng/ml)	
	Recidivas pasados 6-12 meses	Repetir/cambiar pautas indicadas en inducción de remisión.	
PRONÓSTICO - SEGUIMIENTO	Deterioro función renal y patología cardiovascular	sociodemográficos y étnicos ↑Cr _s ; ↑TA hallazgos de biopsia renal, especialmente indicadores de cronicidad RC/RP/FR Recidiva (brotes) y tratamiento de mantenimiento prolongado.	

LES: Lupus Eritematoso Sistémico. ACR: American College Rheumatology. ANA: Anticuerpos antinucleares. NL: Nefritis Lúpica. Pro/Cro: Cociente Proteínas/Creatinina en muestra aislada de orina matutina (o Proteínas > 500 mg en orina de 24 horas). ISN/RPS 2003: clasificación patológica de la NL. 6-MP: 6-metilprednisolona. CCr: Aclaramiento de creatinina. AMF: Acido Micofenólico. MFS: Micofenolato sódico. MMF: Micofenolato de mofetilo. CF: Ciclofosfamida. ELNT: Eurolyupus Nephritis Trial. NIH: National Institute of Health. AZA: Azatioprina. RTX: Rituximab (pauta de linfoma: 600 mg/m²/iv/semana/4 semanas). Tc: Tacrólimus. Co: niveles séricos del fármaco en valle, pre-dosis. CP: Ciclosporina. Cr_s: Creatinina en sangre. TA: tensión arterial. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta parcial. FR: Falta de respuesta. Crx2: Duplicación de la creatinina en sangre. IRC: Insuficiencia renal crónica. PRU: proteinuria. HTA: Hipertensión arterial sistémica.

cardiovascular, que está aumentado en los pacientes con NL. Los demás factores de riesgo, obesidad, dislipemia, tabaquismo y diabetes, también deben estar bien ajustados, con el mismo objetivo de proteger la función renal y reducir los eventos cardiovasculares. En el LES, la inflamación producida por la enfermedad, el tratamiento con GC y la presencia

de anticuerpos anti-fosfolípidicos (AFL), son factores de riesgo cardiovascular añadidos, por lo que su control es también primordial en el tratamiento de los pacientes con NL [72]. Los aspectos relativos a las infecciones en el paciente con enfermedades autoinmunes y las vacunaciones han sido revisados en el anterior número de “Cuadernos de Au-

toinmunity”. Está por aclarar el papel que juegan los AFL en la NL, con independencia de la nefropatía macro o microangiopática descrita en el síndrome antifosfolípidico, por lo que no hay normas establecidas para el manejo de los pacientes. Algunos autores preconizan la anticoagulación, por una peor evolución renal y mayor frecuencia de fenómenos

trombóticos en aquellos pacientes con anticoagulante lúpico o anticuerpos anti-cardiolipina positivos [73,74]. Estudios observacionales han descrito un efecto protector de los antipalúdicos (APD) en pacientes con NL [75,76,77]. En un estudio se relaciona el uso de APD, (registrado como utilizado, no utilizado) con la respuesta completa en la NL membranosa al tratamiento con MMF [75], y en otro el empleo previo de éstos con la lesión renal del SLICC/DI [76]. Por otra parte, además de otros factores confundentes [78], es importante descartar la presencia de confusión por indicación en los resultados [77], a pesar del análisis multivariante, incluida la puntuación de propensión [77,79], de los datos [80,81,82], lo que solo puede conseguirse mediante un diseño experimental de los estudios [83]. Otro aspecto a considerar es la necesidad de recibir suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con LES y especialmente acompañados de bisfosfonatos en aquellos que reciben terapia con GC [84]. Todo esto hace difícil una adecuada complementación del tratamiento por parte de los pacientes, de forma que a lo largo de los años hemos asistido a una progresiva incorporación de fármacos en las prescripciones del LES en general y la NL en particular, lo que obliga al médico a ser cuidadoso en las explicaciones y justificaciones para su empleo.

CONCLUSIONES

La gravedad de la NL obliga a ser agresivo en el tratamiento inicial de los pacientes, combinando los GC, a dosis medias-altas, con IS de mayor toxicidad durante periodos cortos de unos meses. El ries-

go posterior de nuevos brotes de NL justifica el mantenimiento de la inmunosupresión con bajas dosis de GC e IS menos tóxicos, durante 36 a 60 meses. La CF, el AMF, la AZA son la base del tratamiento actual. El RTX, y en menor medida, la CP y el Tc, han obtenido buenos resultados, tanto en la remisión, como en los casos de recidiva y falta de respuesta a los anteriores. El diagnóstico inicial de la NL debe ser corroborado con una biopsia renal, que ayuda a la hora de elegir tratamiento. Los diferentes factores pronósticos descritos en la NL también pueden influir en la decisión. Un control estricto de la proteinuria y los factores de riesgo vascular retrasa el desarrollo de la IRC y disminuye los eventos cardiovasculares. El empleo de APD, mantener la masa ósea y un buen manejo de las infecciones completa la atención integral del paciente con NL.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al., and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308.
2. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-63.
3. Masood S, Jayne D, and Karim Y. Beyond immunosuppression-challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:106-15.
4. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439.
5. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006;33:1563-69.
6. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:530-9.
7. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, et al. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-306.
8. Nezhad ST, Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:32-40.
9. Seshan SV, Jennette JCh. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. *Advances an implications. Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-48.
10. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1749-52.
11. Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT, et al. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3712-7.
12. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1263-72.
13. Condon M, Lightstone L, Cairns T, et al. Is re-biopsy required to identify complete remission in patients treated for lupus nephritis? *J Am Soc Nephrol* 2009;20:405A.
14. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:256-8.
15. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:845-51.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
17. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008;47:70-7-

18. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007;16:972-80.
19. Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:152-70.
20. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984;311:1528-33.
21. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.
22. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
23. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19:703-10.
24. Austin HA3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
25. Mok CC, Ho CT, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38:256-64.
26. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomized controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:525-9.
27. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1754-60.
28. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
29. Frutos MA, Martín Gómez A, de Ramón E, y cols. Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrología* 2007;27:12-22.
30. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
31. Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968-75.
32. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-42.
33. Navaneethan SD, Viswahathan G, Strippoli GFM. Treatment options for proliferative lupus nephritis. An update of clinical trial evidence. *Drugs* 2008;68:2095-104.
34. Touma Z, Urowitz MB, Gladman D. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of mycophenolic acid/mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Oct 17-21; Philadelphia, USA; 2009.*
35. Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology* 2009;48:944-52.
36. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis. Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:227-35.
37. ClinicalTrials.gov. U.S. National Institute of Health 2010 [acceso 25 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626197?term=Belong&rank=1>.
38. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:426-30.
39. Bertsias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:464-72.
40. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
41. Mok CC, Ying KY, Ng WL, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:355.e25-e33.
42. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-64.
43. Moroni G, Quaglini S, Callelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2531-9.
44. Houssiau FA, D'Cruz d, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* Pendiente de publicación [fecha de aceptación: 2010].
45. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46:995-1002.
46. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68.
47. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-72.
48. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904-14.
49. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68.
50. Investor update Basel, 03 June 2010 [acceso 25 de agosto de 2010]. Disponible en: http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-06-03a.htm.
51. Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, et al. Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010;19(1 suppl):27.
52. Fra GP, Avanzi GC, and Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 2003;12:783-7.

53. Gillis JZ, Dall'era M, Gross A, et al. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. *Arthritis Rheum* 2007;57:538-42.
54. ClinicalTrials.gov. U.S. National Institute of Health 2010 [acceso 30 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00282347?term=LUNAR&rank=1>.
55. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (Suppl 1):S429.
56. Camous L, Melander C, Vallet M, et al. Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;52:346-52.
57. Pepper R, Griffith M, Kirwan Ch, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3717-23.
58. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:482-7.
59. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis?. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:892-8.
60. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti Ch, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2157-60.
61. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009;19:606-15.
62. Moroni G, Doria A, and Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:15-20.
63. Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-10.
64. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, et al. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001;32:1125-35.
65. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:220-5.
66. Rietveld A, and Beerden JHM. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3056-60.
67. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith Ch, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
68. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155:791-805.
69. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005;14:288-92.
70. Tse Kc, Li Fk, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005; 14: 942-952.
71. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238-41.
72. Bruce, IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1492-502.
73. Tektonidou MG, Sotgiu F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569-79.
74. Tsuruta Y, Uchida K, Itabashi M, et al. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Intern Med.* 2009;48(21):1875-80
75. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366-70.
76. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;48:1875-80.
77. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9.
78. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect of lupus survival. Data from a multinational latin american inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-62.
79. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multiethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:238-41.
80. Vlad SC, Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage may be biased: comment on the article by Pons-Estel et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1614.
81. Vinet E, Bernatsky S, Suissa S. Have some beneficial effects of hydroxychloroquine been overestimated?. Potential biases in observational studies of drug effects: comment on the article by Pons-Estel et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1614-5.
82. Alarcón GS, Pons-Estel G, McGwin G Jr., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. Reply. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1615-6.
83. Stümer T, Joshi M, Glynn, et al. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59:437-47.
84. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la sociedad española de medicina interna. *Rev Clin Esp* 2008;33-45.



Jaime Sancho López y Mercedes Zubiatur Marcos.

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

Utilidad de la proteómica en el estudio de las enfermedades autoinmunes

INTRODUCCIÓN

Inicialmente se definió el proteoma como el conjunto de todas las proteínas codificadas por un genoma, una célula, tejido u organismo [1], pero hoy en día se entiende como el conjunto de proteínas que se expresan en un momento y en unas condiciones determinadas. La proteómica sería la ciencia que estudia el proteoma y en último término su objetivo es identificar y caracterizar de forma sistemática todas las proteínas de un organismo, tejido o célula. Teniendo en cuenta que las proteínas sufren modificaciones postraduccionales (fosforilación, glicosilación, acilación, etc.), cambios en su localización intracelular y en sus niveles de expresión, así como en su función en respuesta a diversos estímulos externos (drogas, virus, bacterias), el proteoma de una determinada célula o fluido biológico puede reflejar de forma inmediata cambios que se producen en el transcurso de una enfermedad o en respuesta a determinados tratamientos. De ahí el enorme potencial que tiene la proteómica para identificar biomarcadores específicos de enfermedad basándose en la determinación de las diferencias en la expresión de proteí-

nas. Este abordaje podría facilitar el diagnóstico y el pronóstico de todo tipo de enfermedades, incluidas las enfermedades autoinmunes. La proteómica también podría ayudar a comprender mejor la patogénesis de estas enfermedades, la respuesta a tratamientos específicos y la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

LIMITACIONES Y AVANCES EN LA BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES MEDIANTE TÉCNICAS PROTEÓMICAS

Sin embargo, para cumplir estos objetivos los investigadores se enfrentan a la complejidad inherente al proteoma. Así, el número de proteínas excede al menos 30 veces el número estimado de genes del genoma humano y su concentración varía enormemente (10-12 órdenes de magnitud). Además, hay un número relativamente pequeño de proteínas muy abundantes (concentración alta) respecto a un gran número de proteínas poco abundantes (concentración baja o muy baja). Por último, al contrario del genoma cuya información genética es muy estática, las proteínas están siempre cambiando y están sujetas a muchas influencias ambientales. Por tanto, las herramientas que se necesitan

para detectar esos cambios generan mucha información que no siempre se está en condiciones de asimilar.

En los últimos años se ha producido una auténtica revolución tecnológica en proteómica que pueden facilitar su utilización en hospitales o laboratorios de análisis clínicos de forma rutinaria. En particular, la espectrometría de masas cuantitativa y los nuevos formatos de distribución de proteínas en superficies minúsculas, ya sea en placa (del inglés *protein microarrays*), o en bolitas esféricas (del inglés *microspheres*) acopladas a diferentes fluoróforos permiten la identificación de múltiples proteínas en un volumen de muestra muy pequeño y analizar un gran número de muestras en un tiempo relativamente corto [2]. Una de las consecuencias de estos desarrollos tecnológicos es la generación de una enorme cantidad de datos que deben ser procesados y evaluados adecuadamente para que se traduzcan en información útil para el clínico. En este sentido, se ha avanzado mucho en la automatización de los procesos y en el análisis de los datos mediante el desarrollo de programas bioinformáticos *ad hoc*. En definitiva se ha progresado en la necesaria estandarización de los métodos empleados.

OTROS RETOS

La proteómica se ha utilizado con bastante éxito en el estudio de modelos animales de enfermedades autoinmunes. En estos estudios se utilizan animales genéticamente idénticos y en unas condiciones experimentales muy controladas. Sin embargo, la utilización de la proteómica en pacientes es un auténtico reto dada la enorme diversidad genética que existe entre los humanos, y a que éstos están sujetos a distintas condiciones ambientales y de dieta que producen a su vez cambios en la expresión de las proteínas. Además, las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida caracterizadas por reacciones inmunológicas diversas contra uno o más órganos o tejidos del cuerpo (producción de autoanticuerpos, inflamación, muerte celular, etc.). Por otro lado, el curso de las enfermedades es relativamente largo, a menudo con la aparición de brotes y los individuos siguen tratamientos muy distintos y en hospitales diferentes [3].

TÉCNICAS MÁS PROMETEDORAS

En los siguientes apartados describiremos las técnicas proteómicas que podrían ser más interesantes en el contexto de las enfermedades autoinmunes: 1) los *microarrays* de proteínas, 2) los ensayos basados en microesferas fluorescentes y la citometría de flujo, 3) la espectrometría de masas aplicada al estudio de cambios en los perfiles proteicos en fluidos biológicos (SELDI-TOF) y en cortes de tejidos (MALDI-Imaging).

AUTOANTICUERPOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Tradicionalmente la detección de autoanticuerpos se ha realizado de forma individual para cada antígeno mediante inmunoensayos lográndose una gran especificidad y sensibilidad. La idea detrás de esta tecnología es identificar un autoanticuerpo que sirva de marcador específico de enfermedad atribuyéndole un papel central en la fisiopatología del síndrome o enfermedad estudiado. Con la nueva tecnología de *microarrays* se pueden detectar, de forma simultánea, multitud de autoanticuerpos en una sola muestra, con las consiguientes ventajas analíticas (pequeño volumen de muestra y de reactivos con un menor coste), logísticas (identificación de asociaciones de autoanticuerpos utilizando la misma tecnología) y fisiopatológicas (clasificación de los perfiles de autoanticuerpos en función de una enfermedad concreta o de un órgano o tejido afectado).

Los *microarrays* pueden clasificarse según la superficie a la que están unidos los antígenos en *microarrays* planos o *microarrays* en suspensión. En los primeros los antígenos están distribuidos uniformemente en una superficie plana muy pequeña ya sea de cristal, nitrocelulosa, poliestireno, etc. En los segundos, los antígenos están unidos a micropartículas en suspensión (generalmente microesferas) del tipo que se utilizan en nefelometría por laser o en citometría de flujo. Aunque la sensibilidad y especificidad de los *microarrays* planos es similar o incluso mejor que el de los métodos más clásicos hay todavía bastante camino por recorrer en relación a la estandarización de los métodos, la interpretación de los resultados de los perfiles de autoanticuerpos y los posibles

problemas éticos que se derivan de detectar determinados autoanticuerpos que no se hubieran solicitado. Por ello, la tecnología de *microarrays* planos solo se utiliza en investigación por el momento, aunque es previsible que se dé el salto a la clínica en poco tiempo. Sin embargo, la tecnología de microesferas en suspensión ya se está utilizando en laboratorios clínicos para la determinación simultánea de varios autoanticuerpos (ver Tabla 1).

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas es una técnica en la que se determina la relación entre la masa y la carga (m/z) de los iones en fase gaseosa permitiendo determinar la masa molecular de proteínas y péptidos con gran precisión y sensibilidad. Una de las técnicas más empleadas se denomina, por su acrónimo en inglés, MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight) y permite, en combinación con técnicas de separación de proteínas (electroforesis doble dimensional, cromatografía líquida), determinar diferencias de expresión de proteínas en diferentes situaciones experimentales o patológicas [4,7] (Tabla 1). Sin embargo, la complejidad del proceso de análisis, y la ausencia de estándares internos impide por ahora su utilización en laboratorios clínicos. Una de sus variantes, denominada SELDI-TOF (Surface-Enhanced Laser Desorption / Ionization-Time Of Flight), tiene un mayor potencial de aplicación en la clínica ya que combina la selectividad de la cromatografía con la sensibilidad de la espectrometría de masas en un aparato fácil de manejar y con un software dedicado que permite discriminar cambios en los perfiles proteicos sin necesidad de tener grandes conocimientos en es-

Tabla 1. Resumen de los abordajes proteómicos que se han utilizado en el estudio de las enfermedades autoinmunes.

	Plataforma proteómica	Enfermedad autoinmune	Humana/Ratón	Referencias
Proteómica no dirigida	2D-gel-MS-MS	AR, Behcet, Sjogren, LES	H, R	6,7,11-14
	2D-LC-MS-MS	AR, Sjogren	H	15,16
	SELDI-TOF-MS-MS	LES	H	17
	iTRAQ	EAE	R	18
Proteómica dirigida	Microarrays de autoantígenos	LES, AR, PM	H, R	19-23
	Arrays/microsféricas paneles múltiples citocinas/quimiocinas	LES	H	24
	Inmunoproteómica (blots de múltiples autoantígenos o de proteínas implicadas en redes de señalización)	LES	H, R	25-27

pectrometría de masas. La mezcla de proteínas a analizar se une a una superficie modificada químicamente de forma que se produce una unión selectiva de proteínas en función de las propiedades de la superficie modificada. Este procedimiento reduce la complejidad de la muestra y facilita la identificación posterior de las proteínas detectadas. Otra ventaja adicional es que tal como está configurada la plataforma se detectan mucho mejor péptidos y proteínas de bajo peso molecular que proteínas grandes.

Mediante esta tecnología y utilizando chips de proteínas especiales podemos capturar autoanticuerpos directamente de la muestra original y determinar perfiles complejos de autoanticuerpos con niveles de sensibilidad mayores que por técnicas más tradicionales [8]. También se han identificado nuevos biomarcadores en pacientes con diferentes ti-

pos de cáncer [9]. Sin embargo, esta tecnología ha recibido fuertes críticas porque en su desarrollo original no se identificaban proteínas sino patrones o perfiles de proteínas o péptidos. Estos perfiles variaban en función de la plataforma utilizada y de cómo se habían procesado y guardado las muestras antes del análisis. En la actualidad se han desarrollado variantes de esta tecnología que permiten la identificación inequívoca de las proteínas recobrando fuerza su utilización en proteómica clínica.

La espectrometría de masas también se está utilizando en el análisis de biopsias de tejidos. En esta técnica, denominada en inglés *MALDI-Imaging*, combina la espectrometría de masas con la microscopía óptica de alta resolución permitiendo obtener la distribución espacial de las proteínas en un determinado tejido. Esta distri-

bución se puede comparar con la imagen óptica de la misma muestra y con la distribución e imágenes de tejidos sanos o con otras patologías. Hasta ahora se han obtenido imágenes de calidad a partir de cortes histológicos de muestras congeladas. El gran reto es conseguir imágenes semejantes a partir de muestras conservadas en parafina, de las que existen grandes colecciones que se remontan a muchos años atrás y que posibilitaría estudios retrospectivos.

RESUMEN

Hay varias técnicas relacionadas con la proteómica que pueden ser útiles en el campo de la autoinmunidad, en particular los *microarrays* de proteínas y la espectrometría de masas asociada a distintas plataformas (ver Tabla 1). El MALDI-TOF o el SELDI-TOF son las técnicas proteómicas que mejor detectan cambios en la concentración de péptidos y proteínas de pequeño peso molecular en todo tipo de fluidos biológicos. Estos cambios de expresión son un fiel reflejo de diversos procesos patológicos como aterosclerosis, malnutrición, infartos, daños tisulares importantes, respuestas de fase aguda, y disfunciones hemostáticas o renales. Sin embargo, hasta la fecha estas técnicas han resultado poco útiles para detectar los cambios de expresión proteica que se producen en los estadios iniciales del desarrollo de diversos tipos de cáncer o de otras enfermedades. Los tumores o los procesos autoinmunes o inflamatorios se producen inicialmente en nichos relativamente pequeños sin que ello se traduzca en cambios apreciables en la concentración de péptidos o proteínas en el plasma sanguíneo [10]. En estos

casos el MALDI-*Imaging* podría ser una buena alternativa aunque aún está en una fase experimental.

Es necesario afrontar el reto de la estandarización de los nuevos métodos y evaluar cuidadosamente su utilidad clínica, así como su coste. Para ello tiene que existir una buena comunicación entre los investigadores básicos y clínicos que están utilizando estas tecnologías, los analistas que los van a incorporar a los laboratorios clínicos, y los médicos que utilizarán los datos generados para diagnosticar mejor a sus pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis*. 1995;16:1090-1094.
2. Plebani M, Pittoni M, Celadin M, Bernardi D, Mion MM. Recent advances in diagnostic technologies for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:238-243.
3. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345:340-350.
4. Ali M, Manolios N. Proteomics in rheumatology: a new direction for old diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:67-76.
5. Lopez-Pedraza C, Barbarroja N, Aguirre MA, Torres LA, Velasco F, Cuadrado MJ. Genomics and proteomics: a new approach for assessing thrombotic risk in autoimmune diseases. *Lupus*. 2008;17:904-915.
6. Dai Y, Hu C, Huang Y, Huang H, Liu J, Lv T. A proteomic study of peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17:799-804.
7. Pavon EJ, Munoz P, Lario A, et al. Proteomic analysis of plasma from patients with systemic lupus erythematosus: Increased presence of haptoglobin alpha2 polypeptide chains over the alpha1 isoforms. *Proteomics*. 2006;6 Suppl 1:S282-292.
8. Grus FH, Joachim SC, Pfeiffer N. Analysis of complex autoantibody repertoires by surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Proteomics*. 2003;3:957-961.
9. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem*. 2002;48:1296-1304.
10. Diamandis EP. Analysis of serum proteomic patterns for early cancer diagnosis: drawing attention to potential problems. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:353-356.
11. Sinz A, Bantscheff M, Mikkat S, et al. Mass spectrometric proteome analyses of synovial fluids and plasmas from patients suffering from rheumatoid arthritis and comparison to reactive arthritis or osteoarthritis. *Electrophoresis*. 2002;23:3445-3456.
12. Oates AR, Patla AE, Frank JS, Greig MA. Control of dynamic stability during gait termination on a slippery surface. *J Neurophysiol*. 2005;93:64-70.
13. Giusti L, Baldini C, Bazzichi L, et al. Proteome analysis of whole saliva: a new tool for rheumatic diseases--the example of Sjogren's syndrome. *Proteomics*. 2007;7:1634-1643.
14. Okunuki Y, Usui Y, Takeuchi M, et al. Proteomic surveillance of autoimmunity in Behcet's disease with uveitis: selenium binding protein is a novel autoantigen in Behcet's disease. *Exp Eye Res*. 2007;84:823-831.
15. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3792-3803.
16. Peluso G, De Santis M, Inzitari R, et al. Proteomic study of salivary peptides and proteins in patients with Sjogren's syndrome before and after pilocarpine treatment. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2216-2222.
17. Mosley K, Tam FW, Edwards RJ, Crozier J, Pusey CD, Lightstone L. Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1497-1504.
18. Liu T, Donahue KC, Hu J, et al. Identification of differentially expressed proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by proteomic analysis of the spinal cord. *J Proteome Res*. 2007;6:2565-2575.
19. Li QZ, Zhou J, Wandstrat AE, et al. Protein array autoantibody profiles for insights into systemic lupus erythematosus and incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:60-70.
20. Auger I, Balandraud N, Rak J, Lambert N, Martin M, Roudier J. New autoantigens in rheumatoid arthritis (RA): screening 8268 protein arrays with sera from patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:591-594.
21. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2007;6:432-437.
22. Kattah MG, Alemi GR, Thibault DL, Balboni I, Utz PJ. A new two-color Fab labeling method for autoantigen protein microarrays. *Nat Methods*. 2006;3:745-751.
23. Li QZ, Zhou J, Lian Y, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*;159:281-291.
24. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3098-3107.
25. Lefranc D, Launay D, Dubucquoi S, et al. Characterization of discriminant human brain antigenic targets in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus using an immunoproteomic approach. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3420-3432.
26. Wu T, Qin X, Kurepa Z, et al. Shared signaling networks active in B cells isolated from genetically distinct mouse models of lupus. *J Clin Invest*. 2007;117:2186-2196.
27. Iizuka N, Okamoto K, Matsushita R, et al. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*;19:717-726.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez y Enrique de Ramón Garrido.

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

COMPLICACIONES VASCULARES ARTERIOESCLERÓTICAS EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE CASOS INCIDENTES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al for the Systemic Lupus International Collaborating Clinics. *Arthritis Care Res* 2010;62:881-7.

Esta publicación del SLICC registry for atherosclerosis (SLICC-RAS) analiza la incidencia de eventos cardiovascular (ECV) arterioescleróticos (AT) o de otra causa y sus factores de riesgo (pronósticos) en la cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) reunida por el grupo SLICC. Entre los años 2.000 y 2.008, se incluyeron 1.249 pacientes, de 26 centros especializados en el manejo del LES, de 11 países de Norteamérica, Europa y Asia, donde estaban representados, caucásicos (49%), afroamericanos (15%), hispanos (16%) y asiáticos (16%). La mayoría eran mujeres (89.4%), con una edad media al diagnóstico de 34.3 años y con una media de duración de la enfermedad desde el diagnóstico de 5.5

meses. Se presentaron 97 ECV en 72 pacientes (5.8%), incluidos, infarto de miocardio, angor, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, ataque isquémico transitorio, ictus y colocación de marcapaso. Cincuenta ECV se atribuyeron a la actividad del LES, 31 ECV en 22 pacientes (1.8%) a la AT (2.0 ± 1.5 años tras la entrada en la cohorte) y 16 a otras causas. La comparación de los pacientes con ECV-AT con un grupo de 615 pacientes sin ECV-AT al ingreso en la cohorte y una duración de la enfermedad de 2 años, mostró que la raza caucásica, sexo masculino, edad avanzada al diagnóstico del LES, obesidad, tabaquismo, hipertensión e historia familiar de enfermedad coronaria se asociaban con la ECV-AT; en el análisis multivariante de regresión logística, solo el sexo masculino y la edad avanzada al diagnóstico se asociaron con la ECV-AT.

COMENTARIOS

Un estudio de pronóstico basado en una cohorte de casos incidentes, multicéntrica, internacional y multiétnica, en la que se haga un seguimiento suficientemente prolongado,

sin pérdida de casos, analizando la influencia de posibles factores pronósticos confundentes, evita sesgos de selección a la hora de establecer los resultados de una enfermedad. Si dichos resultados se han previsto con anterioridad, los investigadores utilizan los mismos criterios para su diagnóstico, y este se hace de forma enmascarada, se evitan sesgos de clasificación (nivel de evidencia 1A o 1b, grado de recomendación A). Por último, la consideración de un evento de relevancia clínica permite aplicar los resultados a la práctica asistencial. Este estudio cumple alguno de estos requisitos. No obstante, también existen problemas. No se indica el tiempo total de seguimiento, por lo que no se puede estimar la densidad de incidencia, ni si ha habido pérdidas de seguimiento, lo que es muy importante conocer. La definición de los ECV se ajusta a los estándares, pero queda a la decisión de cada investigador local el diagnóstico (puede plantearse cierta falta de uniformidad entre ellos, especialmente si no se han llevado a cabo pruebas concluyentes como puede suceder en el angor o el ataque isquémico transitorio), así como

su atribución a la aterosclerosis o la actividad del LES (alto riesgo de sesgo de clasificación si se conoce la situación del paciente). El objetivo principal del estudio es conocer la prevalencia de ECV, pero el análisis de los factores pronósticos es complejo. Por ejemplo, en lo que puede considerarse como un análisis secundario, el tratamiento con antipalúdicos al inicio del seguimiento era más frecuente en los pacientes con ECV-AT, y estos pacientes estaban tratados con ellos con más frecuencia que aquellos con ECV relacionada con la actividad de la enfermedad (73% vs 37%), lo que a la vista del conocimiento actual es de difícil interpretación (Ann Rheum Dis 2009;68:238-41), aunque el corto tiempo de seguimiento puede justificar estos hallazgos.

RECORDAR QUE LA DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES INFLUYE EN LOS RESULTADOS DE TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Pagnoux C, Dechartres A, Giraudeau B, et al. Arthritis Care Res 2010;62:1002-8.

En esta revisión sistemática (nivel de evidencia IA, grado de recomendación A) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), los autores evaluaron si los estudios originales habían planificado y descrito la pauta de tratamiento con glucocorticoides (GC) y el impacto que las diferencias de esta cointervención entre los grupos tuvo en la medida del efecto de los tratamientos evaluados. Revisaron las bases PubMed y Cochran. Obtuvieron la información de

los estudios originales, llevando a cabo un ajuste en función de las dosis de GC (como 1 mg/día o como 250 mg totales). De los 139 estudios identificados, 79 eran sobre lupus eritematoso sistémico (LES) y 30 sobre vasculitis y se especificaba el consumo de GC en cada grupo de tratamiento en 60 estudios (43.2%), comparando la dosis diaria o acumulada al final del estudio en 32 (23.0%). Solo en 2 estudios (1.5%) se hizo un ajuste para la dosis de GC. Dándole un valor de 2.5% al impacto de una unidad de diferencia en la dosis de GC, las diferencias de la tasa de eficacia cambiaban en más del 10% en 11 (46.0%) de los 24 estudios analizados, por lo que los autores concluyen que en estos estudios de tratamiento de enfermedades sistémicas frecuentemente la cointervención con GC se planifica y describe de forma inadecuada, pero puede afectar a la medida del efecto de los tratamientos.

COMENTARIOS

La tendencia actual en el tratamiento del LES es utilizar la menor cantidad posible de GC, con el fin de minimizar sus numerosos efectos adversos. No obstante, esto puede significar una pérdida de eficacia, lo que a la hora de comparar dos intervenciones diferentes puede confundir la interpretación de los resultados. Entre otros, este puede ser uno de los motivos por los que los resultados de los ECCA son diferentes a los de los estudios observacionales en los que se evalúan los nuevos fármacos inmunosupresores y biológicos que estamos utilizando en el LES. Ya el EuroLupus Nephritis Trial (Arthritis Rheum 2002;46:2121-31) planteó un dosis baja de GC, con

una pauta de descenso igual para todos los pacientes, y el registro riguroso de las modificaciones que el clínico considerara necesarias con vistas a que no hubiera errores de interpretación de los resultados de respuesta al tratamiento con las dos pautas de ciclofosfamida que se evaluaron. Es importante leer detenidamente el apartado de material y métodos (descripción de la intervención) y de resultados (ajuste sobre desigualdades en el manejo de pacientes) para valorar el significado de los resultados finales de un ECCA.

COMO INTERPRETAR UNA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CEREBRAL EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Katsumat Y, Masyoshi H, Kawaguchi Y, et al. Musculoskeletal Disor 2010;11:13.

Los autores comunican los resultados de la evaluación prospectiva, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de una cohorte de 191 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de los que 57 tenían manifestación del sistema nervioso central (LES-SNC), de acuerdo a la definición de casos de la American College of Rheumatology (Arthritis Rheum 1999;42:599-608), y 134 no las tenían. Se observaron más alteraciones (cualquier lesión de intensidad anormal de la señal) en la RMN en los pacientes con LES-SNC (44% vs 24%; RR: 1.7 [IC95%: 1.1-2.7]) y los valores predictivos positivo y negativo para LES-SNC fueron de 42% y 76% respectivamente. Sin embargo, las lesiones de mayor tamaño (≥ 10 mm de \emptyset) solo se veían en los pa-

cientes con LES-SNC (12%; RR: 3.7 [IC95%: 2.9-4.7]). Por el contrario, las lesiones de menor tamaño (< 10 mm de Ø) se observan en ambos grupos por igual. En el seguimiento de los pacientes con LES-SNC, las lesiones de mayor tamaño seguían un curso paralelo a las manifestaciones neuropsiquiátricas, mientras que las de menor tamaño eran independientes.

COMENTARIOS

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del

LES suele ser complicado en la práctica clínica. En este estudio se evalúa la utilidad de la RMN con prueba diagnóstica en la afectación del SNC (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B). Se concluye que las alteraciones de la RMN del SNC en el LES son frecuentes, pero sólo son de utilidad en el diagnóstico de LES-SNC cuando son de mayor tamaño, y en este caso pueden ser de utilidad para el seguimiento clínico. En la valoración inicial, se practicó la RMN a to-

dos los pacientes con LES, el estudio utiliza un amplia cohorte prospectiva, con estándares de clasificación ACR (aún no validados, pero que en este caso pueden servir como “gold standard”) y con un grupo de comparación adecuado, pacientes con LES, manifestaciones SNC. No obstante, es importante saber que el radiólogo no estaba enmascarado con respecto a la situación clínica del paciente, lo que puede determinar su inadecuada clasificación.

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales.

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

ACTUALIZACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA SOBRE EL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Reumatol Clin. 2010; 6:23-36.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) ha desarrollado en los últimos años una actividad muy intensa y productiva en cuanto a investigación, programas de formación continuada y protocolos de

actuación en la práctica clínica. Gracias a los impulsores y personas altamente cualificadas dentro de nuestra especialidad, han surgido grupos de trabajo que en la actualidad son nuestra principal referencia para mejorar la calidad asistencial y ayuda en la toma de decisiones clínicas. En este sentido, el Panel de Expertos de la SER lleva años trabajando en la estrategia de tratamiento con fármacos biológicos para la AR. El trabajo que les comento tiene un alto interés, con traducción práctica directa, sobre la utilización de terapia biológica en AR en el momento actual y válido para todo el territorio nacional. El

lector que esté interesado en más detalles metodológicos puede consultar las GUIPCAR (Guía de Práctica Clínica de AR) previas. En el momento actual la curación de la AR es utópica y el objetivo del tratamiento debería ser la remisión de la enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluso con los nuevos fármacos biológicos, sólo un 50-60% pacientes alcanzan una respuesta moderada y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo. Por otro lado, el alto coste de estos fármacos y la escasa seguridad a largo plazo obligan a utilizarlos racionalmente e inte-

garlos dentro de una estrategia global de la enfermedad. Hay evidencia de que un tratamiento intensivo y precoz mejora la evolución de la AR, por lo que se debe instaurar tratamiento con FAME lo antes posible. El tratamiento de la AR (AINE y/o corticoides y FAME) en sus fases iniciales requiere ajustes frecuentes, lo cual supone que el paciente, durante esta fase de la enfermedad, debe ser monitorizado asiduamente. El tratamiento inicial debe incluir uno de los FAME relevantes, de los cuales destaca el MTX. En los pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia a MTX, la leflunomida es una alternativa.

El biológico a administrar debe ser elegido en función de: indicación por ficha técnica, situación clínica y condiciones generales del paciente, y la experiencia clínica del médico prescriptor. En ningún caso esta decisión puede ser tomada con criterios exclusivamente economicistas o por personas que carecen de experiencia clínica o de responsabilidades directas en el tratamiento del paciente. La indicación es clara para pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico. En primera línea son los tres anti-TNF (IFX, ETN, ADA) y tocilizumab, y en segunda línea rituximab y abatacept. Determinadas comorbilidades pueden condicionar el uso de biológicos. La evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes con anti-TNF se hace a los 3-4 meses

de iniciado el tratamiento y periódicamente cada 3-6 meses.

COMENTARIO

Este documento es un ejemplo de progreso y alto nivel de una sociedad científica. Con este tipo de recomendaciones se evitan desacuerdos y propuestas que van más allá de las revisiones sistemáticas sobre el uso de terapias biológicas en AR.

LOS FÁRMACOS ANTI TNF- α SON MENOS EFECTIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES FUMADORES

Abhishek A, Butt S, Gadsby K et al. *J Clin Rheumatol*. 2010 Jan; 16:15-8.

El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar AR y está asociado con enfermedad más grave. Se ha descrito que los pacientes con AR fumadores tienen títulos elevados de TNF- α y una mayor proporción del receptor soluble TNF (TNFR) debido a un defecto en la liberación por los linfocitos T. Este hallazgo explica la baja respuesta a terapias anti TNF- α en este grupo de pacientes. Un estudio del Registro Británico de Biológicos ha mostrado que los pacientes con AR que continúan fumando tienen una baja respuesta a infliximab (OR 0,77; 95% IC 0.60-0.99), pero no a etanercept. En este trabajo que se comenta se analiza la hipótesis de si el hecho de fumar reduce la probabilidad de alcanzar una respuesta moderada a algún agente anti TNF durante 3 meses de tratamiento, utilizando los criterios de respuesta EULAR. Se trata de un estudio llevado a cabo en el Hospital General de Derby (UK), caso-control retrospectivo

de pacientes que iniciaron su primer tratamiento con anti TNF, durante el período 2001-2008. Se registraron las características basales y a los 3 meses de tratamiento que incluían datos demográficos, estatus de tabaquismo (fumador actual, ex fumador, no fumador), tratamientos recibidos (FAMEs, dosis de prednisona), recuento articular sobre 28 articulaciones, HAQ, VSG, FR, comorbilidades. Se calcularon las OR ajustadas mediante análisis de regresión logística binario al 95 IC para cada predictor y análisis multivariante para la asociación entre estatus de tabaquismo y respuesta EULAR estratificada según anti TNF individual. De los 395 pacientes evaluados, 42 alcanzaron respuesta EULAR moderada y el hecho de ser fumador al inicio del tratamiento con anti TNF redujo la probabilidad de alcanzar una respuesta EULAR moderada cuando se comparó con el grupo no fumador (OR ajustada 0,20; IC 95%, 0,05-0,83, $p = 0.03$). No se encontraron diferencias entre el grupo ex-fumador y no fumador, como tampoco entre los diferentes anti TNF analizados por separado. En conclusión, parece que los pacientes con AR fumadores tienen una menor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF.

COMENTARIO

Este trabajo demuestra, junto a otros ya publicados, el efecto deletéreo del tabaquismo en la respuesta terapéutica de este tipo de biológicos. También se ha descrito, y cada día tiene más fuerza entre los factores predictivos de respuesta, el hecho de que los pacientes fumadores tienen una mayor probabilidad de respuesta con terapia combinada (FAMEs + anti TNF) que los no fumadores. Las teorías que explican la relación del tabaquismo con enferme-

dad más grave apuntan en varias direcciones. Por una lado, una asociación entre tabaco y titulación positiva y alta de FR, enfermedad erosiva, anti CCP +, concentración más elevada de citoquinas proinflamatorias, reducida biodisponibilidad de fármacos antirreumáticos en pacientes fumadores. Aunque causa-efecto no puede inferirse por este tipo de estudios observacionales, otros estudios con metodología diferente concluyen lo mismo y es el hecho de que el tabaco empeora la evolución y respuesta terapéutica de la AR, ambos argumentos son suficientes para aconsejar a nuestros pacientes que abandonen este hábito.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE: UN PASO ADELANTE

Elena Myasoedova and Sherine E. Gabriel.
Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 000-000.
DOI: 10.1097/BOR.ob013e3283379b91.

El reconocimiento, cada vez más evidente del riesgo cardiovascular (CV) en la AR, es un campo de investigación creciente dirigido a comprender los mecanismos etiopatogénicos asociados a enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza autoinmune. Los últimos progresos en este sentido señalan la interrelación entre inflamación, mediadores inmunológicos, fármacos inductores de remisión químicos y biológicos y otros marcadores de enfermedad CV subclínica.

En este artículo, procedente de la Clínica Mayo, se analizan los aspectos más destacables en los diferentes estudios focalizados en riesgo CV en la AR. El primer tema a tratar es medir el impacto de la infla-

mación sobre la patogénesis de la enfermedad CV. Los resultados convergen en demostrar que la AR es un factor de riesgo CV independiente, similar a la diabetes, con evolución muy parecida, naturaleza silente, evolución precoz y eventos clínicos posteriores característicos. En AR, se ha descrito un incremento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, ausencia de síntomas de fallo cardíaco y un riesgo de mortalidad casi el doble en los siguientes años al diagnóstico. Estudios observacionales han demostrado que la fracción de eyección conservada representa una disfunción ventricular izquierda diastólica, asociada a la duración de la enfermedad. Abundando en esto, se cree que incluso en AR de inicio ya existe un riesgo aumentado de enfermedad CV, la hipótesis para explicar este hecho es que en fases preclínicas de la AR, las alteraciones inmunes e inflamatorias ya ejercen un papel de riesgo CV que precede a la fase clínica de la AR.

Otro aspecto de especial relevancia en esta revisión es la importancia de detección precoz de enfermedad CV y su identificación para poder instaurar medidas de prevención. La inflamación de origen autoinmune mantenida promueve anomalías vasculares (disfunción endotelial y anomalías vasculares estructurales) y se ha comprobado que el tratamiento efectivo para controlar la inflamación, en especial con fármacos biológicos, pueden mejorar esta medida de desenlace. Los nuevos marcadores de enfermedad CV en AR, tales como determinantes genéticos (alelos del epítipo compartido

HLA-DRB1, genes que codifican algunas citoquinas), TNF- α e IL-6 implicados en la gravedad de arterioesclerosis subclínica, células progenitoras endoteliales como potencial marcador precoz de reparación vascular defectuosa asociado a actividad de AR. Otros factores emergentes asociados son la homocisteína, moléculas de adhesión, adiponectina, etc.

Las estrategias de tratamiento que controlan tanto la AR como la enfermedad CV son difíciles de comprender hoy día. De hecho, no está totalmente claro qué grado de inflamación hay que reducir para prevenir la enfermedad CV y la reversibilidad de ésta última con el tratamiento de la AR. Se ha observado que pacientes en remisión o moderada actividad (DAS 28, CDAI) pueden tener hasta en un 66% de casos PCR elevada (>3mg/L) y un 10-14% PCR > 10 mg/L, lo que sugiere que el concepto de AR bien controlada en la práctica clínica puede estar asociada a un aumento de riesgo CV. El efecto cardioprotector de FAMEs y biológicos están en investigación actual, a diferencia de las guías de utilización de AINEs. Las estatinas, con posible efecto dual, en la inflamación y niveles de lípidos son objeto de en múltiples estudios en razón del beneficio cardiovascular. Recientemente la EULAR ha publicado las recomendaciones para el tratamiento del riesgo CV en AR, APs y EA, aplicando el riesgo como un factor multiplicador según el SCORE.

COMENTARIO

La lectura y resumen de este trabajo me ha parecido útil para comprender mecanismos y tendencias actua-

les en el riesgo CV en AR. El cuerpo de evidencia presente hace necesario el desarrollo de grandes estudios

de base poblacional y ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el impacto real de las medidas de des-

enlace CV en la AR. Hasta entonces sólo podremos reducir al máximo la inflamación y ver resultados.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO



María Teresa Camps García.

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

EL TRATAMIENTO COMBINADO CON HEPARINA Y ASPIRINA ES SUPERIOR A LA ASPIRINA SOLA EN PACIENTES CON ABORTOS RECURRENTES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS

Mak A, Cheung MW, Cheak A, Ho RCh. *Rheumatology* 49:281-288; 2010.

A pesar de muchos años de investigación en el Síndrome Antifosfolipídico (SAF), faltan aún evidencias firmes en el tratamiento de pacientes con abortos de repetición y aPL. Aunque las últimas guías publicadas, recomiendan el uso de heparina y aspirina a bajas dosis para la prevención de abortos en las pacientes con aPL, estas conclusiones están basadas solo en opiniones de expertos y no en ensayos controlados aleatorizados. La última revisión sistemática de la Cochrane, basada en solo dos ensayos clínicos, concluye también que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina es más eficaz que la aspirina sola.

Desde los años 90 han sido publicados solo 5 ensayos clínicos dirigidos a medir la eficacia y seguridad de la aspirina y heparina (HEPA) frente solo a aspirina (A) en la prevención de pérdidas fetales y otras complicaciones obstétricas asociadas al SAF. Con el objetivo de aumentar el tamaño muestral y así la potencia estadística, los autores vienen realizando meta-análisis de los datos publicados en los ensayos clínicos.

En este sentido, el objetivo de este artículo es medir la eficacia de la HEPA frente a la A sola, en la prevención de abortos en pacientes con aPL, mediante un meta-análisis realizado de estos 5 ensayos clínicos. Los ensayos seleccionados cumplían los siguientes criterios: las pacientes debían tener dos o más abortos de repetición asociados a aPL, no tener fenómenos tromboticos previos, que el ensayo comparara los dos tipos de tratamientos y al menos uno de los siguientes puntos: análisis de niños vivos, peso del niño, de preeclampsia, de prematuridad, de ruptura precoz de membranas y de muerte fetal.

Fueron analizados 334 pacientes. Ciento setenta y una recibió HEPA y 163 solo A. La edad media de las mujeres fue de 33,38 años. La media de niños vivos fue de 74,2% en el grupo HEPA frente al 55,8% en el grupo de la A. Las pacientes que recibían HEPA tenían un RR de 1,3 de tener niños vivos frente a los de solo A (RR 1,30; 95% CI 1,04-1,63). El NNT en el grupo HEPA para tener un niño vivo fue de 5,6 pacientes. El grupo de pacientes tratadas con HEPA también tendían a tener menos preeclampsia (RR: 0,471; 95% CI 0,4 -2,6). No hubo diferencias entre ambos grupos en el resto de variables medidas (peso, prematuridad, ruptura de membranas).

De este análisis los autores concluyen que la heparina y aspirina es superior frente a solo la aspirina para prevenir abortos en las mujeres con aPL.

COMENTARIO

Debido a múltiples factores, los ensayos clínicos existentes en el tratamiento para la prevención de abor-

tos en pacientes con aPL son escasos. Por el momento la bibliografía está basada en estudios con pequeño tamaño muestral y con falta de homogeneidad en criterios tanto clínicos como analíticos. Una manera de eludir este problema, hasta que existan ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, es realizar meta-análisis de los estudios ya existentes. Del resultado de este meta-análisis concluimos que, por el momento, el mejor tratamiento de las pacientes con abortos asociados a aPL es la heparina asociada a aspirina.

HALLAZGOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE MUJERES EMBARAZADAS CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF) Y PRONÓSTICO FETAL

Ruffatti A, A. Galligaro A, A.Hoxha A, et al. *Arthritis Care Research* 2010;62:302-307.

En este trabajo los autores evalúan la posible relación entre el perfil analítico y clínico de la madre embarazada con SAF y el pronóstico fetal. Para ello estudian, de forma retrospectiva, 109 embarazos de 93 pacientes con SAF primario y revisan las historias de los 111 recién nacidos (RN).

El pronóstico fetal se midió mediante: la edad gestacional en semanas, percentiles del peso del RN, test de apgar a los 5 minutos, necesidad o no de resucitación cardiopulmonar, tiempo de estancia en UVI, infecciones y otras complicaciones presentes en el niño. Las pacientes in-

cluidas cumplían los criterios de clasificación diagnósticos de SAF. Se excluyeron las que presentaban una enfermedad autoinmune asociada. Todas fueron tratadas con tratamiento convencional (heparina y aspirina a bajas dosis); se utilizó un tratamiento de segunda línea (tratamiento convencional junto a plasmaferesis) en caso de retraso en el crecimiento intrauterino o de trombopenias durante el 1º o 2º trimestre.

La edad media de las madres fue de $33 \pm 4,1$ años (rango de 21-42). La mayoría presentaban SAF obstétrico (79,6%), siendo las pérdidas fetales tardías las más frecuentes, frente a pérdidas precoces y niños prematuros; solo 9 pacientes presentaban trombosis previas (9,7%) y en 10 pacientes estaban presentes las dos circunstancias (morbilidad del embarazo y trombosis). En cuanto al perfil de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), los aCL estuvieron presentes en 79 pacientes y los anti B2GPI en 67 pacientes; el isotipo IgG fue el más frecuente en ambos aPL; solo 14 tuvieron anticoagulante lúpico (AL). Treinta y ocho pacientes solo tuvieron un tipo de aPL (aCL o AL o anti B2), 43 tuvieron aCL y anti B2 y en 12 pacientes se encontraron los 3 tipos (aCL, AL y anti B2).

En cuanto a los parámetros del RN, la edad media gestacional fue de 36 ± 3 semanas (rango 24-40 semanas), la media del test de apgar a los 5 minutos fue de $9,3 \pm 1$ (rango 5-10); 18 niños (16,2%) necesitaron reanimación cardiopulmonar en el momento del

parto, 32 ingresaron en la UVI con una media de estancia de $21,4 \pm 22$ días (rango 1-83 días). Las infecciones ocurrieron en un 8% y síndrome de distres respiratorio en 26,1%. Tres niños murieron por complicaciones debidas a prematuridad.

Cuando se analizan los hallazgos del SAF de la madre y las variables pronosticas de los RN, se observó que la presencia del AL solo y/o la positividad de los tres tipos de aPL y/o historia previa de trombosis en la madre, se asociaban con algunos parámetros de mal pronóstico fetal de forma significativa ($p < 0,001$). Por el contrario, la historia de solo morbilidad del embarazo se asoció con variables de mejor pronóstico fetal.

COMENTARIO

Este estudio me parece de gran interés, a pesar de ser retrospectivo, ya que es el primero en mostrar una estrecha relación entre los hallazgos clínicos - analíticos del SAF de la madre y el pronóstico del RN. Parece que las pacientes embarazadas con SAF que hayan presentado antes del embarazo historia de trombosis vascular y que analíticamente tengan los 3 aPL o el AL +, presentan peor pronóstico fetal que las pacientes que solo tienen historia previa de morbilidad del embarazo sin trombosis vascular.

Sería ideal que estos datos se confirmaran en estudios prospectivos con mayor tamaño muestral, pues nos permitirían informar con mayor evidencia a las mujeres con SAF que deseen tener hijos.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno. Raquel ríos Fernández.
Hospita San Cecilio. Granada.

BOSENTAN NO ES ÚTIL EN LA DETECCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ES

Seibold JR, Denton CP, Guillemin L, et al. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62:2101-2108

Se presenta, en este artículo, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a ES. Bosentan se administró a la dosis habitual y el seguimiento se hizo durante 12 meses, con evaluación a los 3, 6, 9 y 12 meses. Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años, padecer una EPI significativa, evaluada mediante TACAR, DLCO <80%, un T6MM entre 150 y 500 metros o >500 metros con un descenso en la Sat de O₂ ≥ 4%. Además, la enfermedad tenía que causar disnea de esfuerzo y una evolución de menos de 3 años. De no ser así, tenían que tener signos de EPI activa determinada por la presencia de dos de 4 criterios: disnea progresiva, deterioro de la CVF (≥ 7%) o de la DLCO (≥ 10%), nuevas áreas de EPI en la TACAR (vidrio deslustrado o patrón reticular en el 5% del pulmón o >15% de un lóbulo) y neutrofilia (≥ 5%) y/o eosinofilia (≥ 4%) en el

BAL. Fueron criterios de exclusión: DLCO <340%, CVF <30%, PAPs >50 mmHg, SatO₂ <84% en reposo, limitaciones para cumplir el protocolo, transaminasas > 3 veces el valor normal, tratamiento con dosis altas de corticoides (> 10 mg/d) o inmunosupresores. El punto de interés fundamental fue la evolución del T6MM. Los puntos de interés secundarios: deterioro significativo en la CVF (≥ 10%), de la DLCO (≥ 15%) + CVF (≥ 6%) o ganancia significativa (similares valores pero positivos). También se valoraron otros parámetros: calidad de vida, test de Rodnan, índice de discapacidad, índice de actividad de Medsger y efectos adversos.

Se incluyeron un total de 163 pacientes (77 bosentan). No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados. Los autores concluyen que, con los datos disponibles, bosentan no se puede recomendar para el tratamiento de la EPI asociada a ES.

COMENTARIO

La EPI es frecuente en los pacientes con ES y, además, en muchos casos, un factor de mal pronóstico. Las posibilidades terapéuticas son escasas y se limitan a la administración de diferentes inmunosupresores, fundamentalmente ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo, asociados a dosis bajas de

prednisona, con el objetivo de frenar, más que mejorar, su progresión. Es por ello fundamental investigar la utilidad de nuevos fármacos. Bosentan, un antagonista no selectivo del receptor de la endotelina, tremendamente útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a ES, parecía, a priori, un buen candidato para tal fin. Sin embargo, los resultados del presente estudio no apoyan su eficacia en la práctica clínica.

APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA A LA HORA DE TRATAR A PACIENTES CON ES RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Khann D, Denton CP. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 387-400.

Esta publicación es una revisión de las mejores evidencias para el tratamiento de los pacientes con ES rápidamente progresiva. Los autores revisan, en primer lugar, las manifestaciones graves de la enfermedad y la forma de evaluarlas.

► Afectación cutánea. La mayoría de enfermos con formas rápidamente progresiva tienen una ES difusa (ESd). La afectación cutánea progresa en el curso de 1-3

años desde el inicio de la enfermedad (los autores creen que se debe considerar para tal propósito, la aparición del primer síntoma diferente al Raynaud), y luego retrocede, independientemente del tratamiento. Durante esa fase inicial se produce afectación de los órganos internos. Un índice de Rodnan >20 supone mal pronóstico.

► **Afectación renal.** La crisis renal aparece sobre todo en la ESd, especialmente de progresión rápida, si hay anticuerpos anti RNA polimerasa o si se han administrado corticoides a dosis >15 mg/d. Su detección implica hacer mediciones de la TA frecuentes (2-3/semana), así como control del sedimento urinario y la Cr de forma periódica.

► **Fibrosis pulmonar.** La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), es frecuente en la ES. En unos casos progresa a fibrosis, pero en otros muchos se estabiliza durante años. Las pruebas de función respiratoria y la TACAR son fundamentales para evaluar gravedad y establecer la necesidad de tratamiento.

► **Hipertensión pulmonar.** La ecodoppler es fundamental como técnica de cribado. Una DLCO <55% y un cociente CVF/DLCO > 1,4-1,6, orientan a su existencia. Cada vez está más claro que puede aparecer de forma precoz en el curso de la ES.

► **Afectación cardiaca.** De Su evaluación aún es difícil. La RMN y las nuevas técnicas ecocardiográficas son prometedoras. La presencia de derrame importante se correlaciona con el desarrollo de crisis renal e HP.

► **Afectación gastrointestinal.** Las radiografías baritadas y la endos-

copia son los métodos fundamentales de evaluación.

Posteriormente se revisan los diferentes ensayos clínicos realizados en los últimos años:

► Existen dos EC sobre la utilidad del trasplante de MO en formas graves de ES: el ASTIS (europeo) y el SCOT (americano). Aún no es un tratamiento recomendado

► En el tratamiento de la afectación cutánea se han evaluado:

-Anticuerpos anti TFGβ1. No parece eficaz.

-Inhibidores de la tirosin quinasa. Tampoco han sido eficaces.

-Relaxina recombinante humana. No solo se ha mostrado ineficaz, sino que su suspensión se acompaña de insuficiencia renal y crisis renales.

-Colágeno bovino de tipo I. Solo ha mostrado posible eficacia en afectación cutánea tardía.

-Infliximab y rituximab no se han mostrado eficaces.

-El MTX en dosis baja se ha mostrado moderadamente eficaz.

► En el tratamiento de la afectación pulmonar:

-La CYF vo o iv ha mostrado una modesta respuesta, tras 1 año de tratamiento, que se pierde una vez suspendido el tratamiento por lo que se recomienda mantener el tratamiento inmunosupresor

-Imatinib y dasatinib se encuentran en estudio, así como rituximab y micofenolato.

► **Hipertensión pulmonar.**

-Se han mostrado eficaces tanto prostanoïdes, como bloqueadores de los receptores de la endotelina e inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

A partir de estas consideraciones los autores hacen sus recomendaciones de tratamiento en función

de las manifestaciones predominantes de los pacientes, recomendando la inclusión de los enfermos en ensayos clínicos.

► Para la afectación cutánea recomiendan MTX o MFM. Si no hay mejoría en 3-6 meses cambiar al otro fármaco o utilizar pulsos de CYF iv. Como alternativa mantienen IGs iv mensuales o globulina antitímocito,

► Para la EPI recomiendan CIF iv en pulsos mensuales, sin dosis medias o elevadas de corticoides. Si la CVF cae >10% se debe valorar otro tratamiento como MFM o AZA.

► En cuanto a la afectación cardiaca recomiendan tratar con CYF iv si la FE <50%. En caso de ser preciso recurrir a desfibriladores implantables o marcapasos.

► En la afectación renal la administración de IECAs es fundamental. Si se precisa hemodiálisis se debe iniciar y no planificar un trasplante antes de 18 meses.

► La afectación gastrointestinal intestinal debe tratarse con antibióticos en rotación en caso de sobrecrecimiento bacteriano. En casos resistentes recomiendan octotrido subcutáneo. En ocasiones hay que recurrir a nutrición parenteral o percutánea gástrica o yeyunal.

► Para el Raynaud recomiendan PG iv en casos graves. Además de añadir antiagregación e inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Bosentan debería utilizarse en el caso de úlceras recurrentes.

COMENTARIOS

Se trata de un artículo altamente recomendable para ponerse al día del tratamiento de le ES.

VASCULITIS SISTÉMICAS



José Luis Callejas Rubio.

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

RITUXIMAB EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: SI, PERO FUNDAMENTALMENTE EN CASOS RECIDIVANTES

Stone JH et al. N Engl J Med 2010;
363:221-32.

El estudio RAVE es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, en el que se compara el tratamiento con rituximab (RTX) (375mg/m²/semana, durante 4 semanas) frente a tratamiento con ciclofosfamida oral (CYCo) a dosis de 2 mg/kg/día en la inducción de la remisión a los 6 meses en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA). En ambos brazos se utilizaron de 1 a 3 pulsos de 1 gramo de metilprednisolona seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día en dosis decrecientes. Se incluyeron pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad y con un BVAS/GW de 3 ó más puntos. No se incluyeron pacientes con hemorragia alveolar que requiriesen ventilación mecánica ni pacientes con creatinina > 4mg/dL. El objetivo principal fue la consecución de un BVAS/GW de 0

con completa suspensión de prednisona a los 6 meses; como objetivos secundarios se midieron el número de brotes, un BVAS/WG de 0 con prednisona < 10mg/d, la dosis acumulada de corticoides, los efectos adversos y la puntuación en calidad de vida con SF-36. Se definió como brote un incremento en BVAS de uno o más puntos. Los pacientes que presentaron, durante el seguimiento, un brote grave, se cruzaron al otro brazo de tratamiento. Se incluyeron un total de 197 pacientes, 99 asignados a RTX y 98 a CYCo. Los grupos fueron homogéneos respecto a los casos de reciente diagnóstico/recidivas, proporción Wegener/PAM, actividad de la enfermedad, etc., siendo, como dato a destacar, la mitad de los casos en los 2 grupos formas recidivantes. El objetivo principal se alcanzó en el 64% de los pacientes con RTX y en el 53% de los tratados con CYCo, cumpliendo criterios de "no inferioridad". El objetivo secundario de remisión con <10mg/d de prednisona fue mayor en los pacientes tratados con RTX (71% vs 61%), aunque no alcanzó significación estadística. Como aspecto interesante a des-

tañar, en los pacientes con enfermedad recidivante, el objetivo principal se alcanzó de forma significativa más en el grupo tratado con RTX (67% vs 42%). Entre los pacientes con hemorragia alveolar o enfermedad renal grave no se observaron diferencias significativas. No hubo tampoco diferencias en el número de brotes graves durante el seguimiento ni en la puntuación en el SF-36. El porcentaje de pacientes que negativizaron los ANCA fue significativamente mayor en los tratados con RTX (47% vs 24%). Respecto a los efectos adversos graves no hubo diferencias en el número total, si bien el porcentaje de leucopenia grave fue mayor con CYCo. Llama la atención un mayor número de ingresos hospitalarios relacionados con la enfermedad o el tratamiento en el grupo RTX por un lado, y por otro la aparición de tumores sólidos en los siguientes 6 meses de acabar el estudio en 4 pacientes tratados con RTX y en sólo 1 tratado con CYCo, si bien todos ellos tenían antecedentes de exposición a inmunosupresores que incrementaban su riesgo.

La conclusión final de los autores del estudio es que RTX no

es inferior a CYCo para inducir la remisión de la actividad y que RTX es superior a CYCo en los casos recidivantes.

COMENTARIO

Aunque el tratamiento con RTX se compara con CYCo, no con pulsos de CYC iv, los resultados son muy interesantes. Me quedo sobretodo con la idea de la superioridad en aquellos casos recidivantes a pesar de tratamiento inmunosupresor, de tal forma que creo que sería, en este momento y con estos resultados, el momento adecuado para indicarlo o bien en aquellos casos en los que no se pueda utilizar la ciclofosfamida.

PLASMAFÉRESIS EN VASCULITIS ANCA (+). GRANDES REBAJAS EN LA CIFRA DE CREATININA PARA SU APLICACIÓN

Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Acceso on-line.

El uso de la plasmaféresis (PF) para la inducción de la remisión en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) ha sido controvertido, habiéndose aconsejado hasta ahora su uso en pacientes con importante deterioro de la función renal con cifras de creatinina (Cr) superiores a 5,65mg/dL, en pacientes en hemodiálisis (HD), en casos con hemorragia pulmonar y en aquéllos con clínica neurológica o digestiva graves. En el estudio MEPEX, la PF se asoció con una mayor mortalidad, parece que en relación con el procedimiento. A pesar de es-

tos antecedentes y teniendo en cuenta la utilidad de la PF en otras enfermedades autoinmunes renales como la asociada a anticuerpos antimembrana basal glomerular, los autores realizan este estudio en el que se compara la eficacia de PF vs no PF en la inducción de la remisión en 32 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) ANCA (+). La PF se realizó cada 2 días, con un recambio de 4 litros que se reponía con albúmina al 3%; si los c-ANCA eran mayores de 320 o los anti proteinasa-3 >25 U/ml después de 6 sesiones, se permitía mantener la PF durante 3-6 sesiones más. A los 3 meses los pacientes eran nuevamente aleatorizados para el mantenimiento de la remisión con ciclosporina A (CYA) a dosis de 5 mg/kg/d versus ciclofosfamida oral (CYCo) a dosis de 1,5mg/kg/d. Todos los pacientes recibieron desde el principio tratamiento con esteroides (80mg/d durante 3 semanas) con descenso progresivo de la dosis. Se definió "recidiva" como la presencia de síntomas de actividad y al menos 3 de los siguientes datos: duplicación de los títulos de ANCA, aumento del 20% en la Cr, incremento en la proteinuria, en la PCR o en la VSG. Se definió "remisión" como descenso >15% de la Cr en el momento de la inclusión y "progresión" como estabilidad de la Cr (si Cr >300umol/L ó 3,4mg/dL) o aumento >15% de la Cr (si Cr < 300umol/L ó 3,4mg/dl). Siete de los 16 pacientes tratados con PF y 6/16 sin PF presentaron Cr >3,4mg/dl. Al mes de la inclu-

sión, ninguno de los pacientes con PF estaba en HD ni en progresión renal, mientras que 5 de los no PF estaban en HD y 6 en progresión renal. En el grupo de la PF, 6 con Cr > 3,4mg/dl mejoraron su función renal, llegando a normalizarla en 2 casos. En el grupo de la no PF sólo 1 paciente mejoró la función renal. A los 3 meses, antes del cambio al tratamiento con CYA o CYCo, ninguno de los pacientes con PF tenía Cr elevada de forma importante y ninguno estaba en progresión renal frente a 4 y 5 de los no PF respectivamente. Aunque todos los pacientes negativizaron los ANCA, se observó un descenso significativamente mayor en el grupo de la PF. La supervivencia renal al mes, a los 3 y 12 meses y a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo con PF. Los autores concluyen que la PF debe recomendarse en la inducción de la remisión de los pacientes con GW con Cr >2,85mg/dL.

COMENTARIO

A mi me parece que este estudio hacía mucha pero que mucha falta para destronar esa famosa cifra de Cr de 5,6mg/dL que pesaba como una losa a la hora de sentar la indicación de PF en los pacientes con vasculitis ANCA (+). Aunque el estudio está realizado sólo en pacientes con Wegener, pienso que los resultados pueden y deben extrapolarse al resto de vasculitis ANCA (+) con afectación renal. Por tanto, bienvenida sean estas GRANDES REBAJAS del 50% de la cifra de Cr para la realización de PF.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete, José Mario Sabio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

M Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, et al. *Lupus* 2010; 19: 941. DOI: 10.1177/0961203310367504.

Los autores han analizado de forma retrospectiva la prevalencia y significación clínica de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en un grupo de 312 pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren primario (SSp), que han sido comparados con un grupo control de 312 sujetos de igual sexo y edad sin enfermedad autoinmune que eran atendidos en un centro de salud.

Los principales FRCV en los pacientes fueron hipertensión arterial (30%), diabetes mellitus (27%), hipercolesterolemia (30%) e hipertrigliceridemia (22%). Entre los resultados cabe destacar que determinados FRCV, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, eran significativamente más frecuentes en los pacientes con SSp. Sin embargo, había menos fumadores y menos hipertensos. Es posible que el número de pacientes con SSp hiper-

tensos haya sido subestimado dado que las cifras de tensión arterial pueden no haberse registrado de forma tan sistemática como en las consultas de Atención Primaria.

Agrupados los pacientes de SSp por número de FRCV se comprobó que aquéllos que presentaban al menos 3 FRCV (24% del total), tenían más edad en el momento del diagnóstico de SSp, así como más afectación extraglandular, concretamente gastrointestinal, hepática y nerviosa (sistema nervioso central y neuropatía craneal y periférica). Además, estos pacientes habían recibido más tratamiento corticoideo y menos antimaláricos que los pacientes con 2 o menos FRCV. Tenían mayores niveles de PCR, lo que ya se ha descrito en estudios previos, poniendo de manifiesto la relación de la enfermedad cardiovascular (ECV) con la patogénesis inflamatoria. Se observó también que este grupo de pacientes tenía mayor frecuencia de trombocitopenia, menos niveles de hipergammaglobulinemia y menos frecuencia de anti-Ro/SSa.

En relación con los tratamientos previos, los pacientes que habían realizado tratamiento corti-

coideo tenían más hipertensión, diabetes e hipertrigliceridemia, mientras que los que habían sido tratados con antimaláricos tenían menos frecuencia de tales FRCV, lo que podría estar en concordancia con su acción antiinflamatoria. Sin embargo, no se estudió la relación con el tratamiento con otros fármacos (antiagregantes, estatinas, otros inmunosupresores, etc.).

Por otro lado, a pesar de estos resultados, no se pudo confirmar una mayor incidencia de ECV en los pacientes con SSp respecto al grupo control. Los pacientes con SSP y ECV tenían más número de FRCV y la única variable que demostró relación independiente con el padecimiento de ECV fue una edad media mayor en el momento del diagnóstico del SS.

COMENTARIO

El creciente interés por el control de la enfermedad cardiovascular y de sus factores de riesgo, junto con la evidencia de su mayor prevalencia en determinadas enfermedades autoinmunes, como LES y artritis reumatoide, resalta el interés de este trabajo. Los resultados obtenidos sugieren la conveniencia de detectar y con-

trolar los FRCV en los pacientes con SSp, tal como ya se hace con los pacientes con LES. Esta línea de investigación despejará incógnitas tales como la utilidad de la ecografía-doppler carotídea para detectar arteriosclerosis subclínica en los pacientes con SSp o la conveniencia del tratamiento con antimaláricos, estatinas, antiagregantes de forma profiláctica.

PREVALENCIA DE AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. *Rheumatology* 2010; 49: 1540-1549.

Los autores de este artículo analizaron la prevalencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC) en una cohorte italiana de pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Evaluaron retrospectivamente a 424 pacientes y encontraron que existía afectación del SNC en el 6% de ellos. Se analizaron características clínicas, epidemiológicas y serológicas.

Entre los resultados cabe destacar que los pacientes con afectación del SNC eran más jóvenes en el momento de tal diagnósti-

co, en comparación con el resto de pacientes (42,1 vs 48,4 años, $p = 0,029$) y tenían más años de evolución de la enfermedad (13,7 vs 8,4 años, $p = 0,0006$).

El hallazgo más frecuente fue la afectación difusa (40%), principalmente la encefalopatía subaguda caracterizada por pérdida de memoria, disfunción cognitiva, trastornos visuales, vértigos, disminución de la concentración y de la atención. Todos estos pacientes presentaban hallazgos patológicos en la RMN cerebral (hiperintensidad de la sustancia blanca en áreas subcorticales y periventriculares). Sin embargo, no se puede precisar la trascendencia de este resultado pues estudios previos han encontrado que estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con SS, incluso asintomáticos, en comparación con la población general. Los otros cuadros más frecuentes fueron, por este orden, los cuadros focales o multifocales (36%), los trastornos esclerosis múltiple-like (20%) y la neuritis óptica aislada (4%).

El diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple (EM) clásica puede ser muy complicado: los pacientes con SSp pueden tener hallazgos similares en la RMN y bandas oligoclonales en LCR y los pacientes con EM pueden presentar síndrome seco y diversos autoanticuerpos. La presencia de otras manifestaciones extraglandulares y de anticuerpos anti-alfa-fodrina podría ser útil en el diagnóstico del SS.

Se observó, además, que los

pacientes con enfermedad del SNC presentaron con más frecuencia niveles bajos de C4 (62,5% vs 30,5%, $p = 0,02$) y mayor afectación pulmonar. Este hallazgo es sorprendente y debe ser valorado con prudencia, pues en este estudio no se ha analizado de forma sistémica la función pulmonar de los pacientes, sino que se ha evaluado sólo en aquéllos con clínica sugerente de patología.

COMENTARIO

A diferencia de lo que ocurre en el LES, no existe una clasificación formal de la afectación neuropsiquiátrica en el SSp. En la última revisión de la ACR se ha incluido como manifestaciones neuropsiquiátricas del LES el trastorno de ansiedad y del ánimo. Sabemos que ambos trastornos son muy prevalentes en dicho grupo de pacientes. Sin embargo, en el trabajo que describimos no se han considerado.

Este estudio observacional puede tener especial relevancia en nuestro medio pues los resultados podrían ser extrapolables a nuestra población. La patología neurológica del SSp puede ser muy importante, aunque no frecuente, en tanto que puede limitar la calidad de vida y requerir tratamiento enérgico. Dado que la afectación neurológica puede ser la forma de debut del síndrome de Sjögren, es preciso estar alerta y sospechar su diagnóstico en caso de curso intermitente o ausencia de evidencia de otra causa subyacente.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnos i Marín.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería.

MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE FRANCIA

Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62: 2806-2812.

Saadoun y colaboradores, de la Universidad Pierre et Marie Curie de París, publican en *Arthritis & Rheumatism* su trabajo sobre mortalidad a largo plazo de la enfermedad de Behçet (EB), analizando un grupo de 817 enfermos seguidos en este centro que cumplían los criterios internacionales de la EB. Se analizaron tanto las causas de muerte como los factores asociados a ella. El estudio se realizó apareando pacientes con EB y controles sanos por edad y sexo. Los resultados de la comparación de la mortalidad entre estos dos grupos de pacientes se expresó por medio de la razón de mortalidad estandarizada (RME).

Los 817 pacientes fueron estudiados durante una mediana de 7,7 años obteniéndose los siguientes resultados:

► Se produjeron un 5% de muertes en dicho período.

► La edad media de la muerte fue de $34,8 \pm 11,9$ años.

► El tiempo medio entre el diagnóstico de EB y la muerte fue de $62,8 \pm 64,8$ meses (aprox. 5 años).

► La tasa de mortalidad al año y 5 años fue de 1,2% y 3,3% respectivamente.

► La razón de mortalidad estandarizada (RME) dividida en tres grupos de edad, según la edad al diagnóstico de la EB, fue mayor en el grupo etéreo de 15-24 años, RME = 2,99 (IC: 1,54-5,39) y en el de 25-34 años de edad, RME = 2,90 (IC: 1,90-4,49), mientras que fue menor en el de mayores de 35 años (RME = 1,23 (0,75-1,92)).

► Las principales causas de muerte fueron:

-Las enfermedades arteriales (26,8%), en forma de aneurismas.

-Las enfermedades venosas (17,1%), como el síndrome de Budd Chiari y el TEP.

-Los tumores (14,6%).

-Enfermedad del SNC (12,2%).

-Enfermedades Infecciosas (12,2%).

-Otras 7 muertes de causas variadas.

► Comparando las características principales de los pacientes muertos y vivos, encontraron en este grupo:

1) Una mayor frecuencia de muertes en varones, 38 de los 41 pacientes muertos (92,7%).

2) Una mayor frecuencia de afección arterial (36,6% vs 12,8%).

3) Un mayor número de brotes en el tiempo de seguimiento ($4 \pm 2,7$ vs $3,6 \pm 2,7$).

4) Una mayor proporción de pacientes con inmunosupresores (75,6% versus 51,6%).

5) Una menor frecuencia de úlceras genitales (43,9% frente a 70,8%).

► Comparando los pacientes según el sexo:

-Los hombres tenían mayor número de brotes y mayor frecuencia de enfermedad arterial.

-No hubo diferencias en cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, en la frecuencia de HLA B51, ni de las principales características clínicas de la EB o el uso de inmunosupresores.

► En el análisis multivariante se encontró una asociación independiente entre la mortalidad y el sexo varón (RR = 4,94), la afección arterial (RR=2,52) y un número elevado de brotes (RR=2,37).

COMENTARIO

La lectura de este trabajo recuerda

que la enfermedad vascular en la EB es una de las principales causas de mortalidad, sin embargo no forma parte de los criterios clasificatorios para el diagnóstico del International Study Group for Behçet's, lo que podría afectar y retrasar el diagnóstico y el conocimiento, aumentando muy probablemente la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

Mantiene las incertidumbres a nivel del tratamiento de la enfermedad vascular sobre la inmunosupresión y la anticoagulación. Señala a la población de alto riesgo en esta enfermedad, a la que habrá que vigilar y mimar de forma especial, desde el momento en que entren en nuestra consulta.

AZATHIOPRINE IN SEVERE UVEITIS OF BEHÇET'S DISEASE

Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. *Arthritis & Rheumatism* 2010. Publicado on-line .

Los autores investigan, mediante una cohorte retrospectiva de 157 pacientes consecutivos con uveítis activa, posterior o panuveítis por enfermedad de Behçet (EB), el tratamiento con azatioprina. Lo hacen en términos de eficacia y tolerancia, teniendo en cuenta la evolución de la inflamación ocular, la dependencia a los esteroides y de la agudeza visual mejor corregida. Valoran los resultados a largo plazo y los factores asociados a la remisión completa.

Todos los pacientes recibieron azatioprina oral a dosis de 2.5 mg/kg/día y prednisona oral 0.5 a 1 mg/kg día, con una pauta de re-

ducción lenta de los esteroides, basándose en la mejoría clínica de la uveítis a partir de un mes tras la iniciación, y una disminución posterior progresiva con la finalidad de conseguir los 10 mg al día a los 6 meses. El seguimiento mínimo de estos pacientes fue de 12 meses después del inicio de la azatioprina.

Definieron las respuestas como completa (RC) cuando se conseguía la resolución de las lesiones inflamatorias oculares y había ausencia de recaídas durante la reducción de los corticoides. La respuesta parcial (RP) se consideró en los casos de disminución importante pero incompleta de la inflamación ocular, y los no respondedores (NR) a los que tras dos meses de tratamiento no conseguían una mejoría, se producía una recaída inflamatoria grave, o cuando no se podía reducir la dosis de esteroides; entonces, en estos pacientes, se establecía otra estrategia terapéutica.

Los resultados obtenidos tras un seguimiento medio de unos 6 años, se resumen en:

-Al inicio del estudio, 59 pacientes (39,7%) habían perdido su visión útil, 54 (34,4%) tenían una vasculitis retiniana, 66 (41,8%) tenían una panuveítis y 132 (84,1%) tenían una uveítis bilateral.

-Con la azatioprina se consiguió que 81 pacientes (51,6%) alcanzaran una respuesta completa, 65 (41,4%) una respuesta parcial y 11 (7%) no respondieron.

-Tras el tratamiento los pacientes consiguieron mejorar de forma significativa la agudeza visual y disminuir la dosis media de prednisona.

-Los pacientes con vasculitis retiniana y grave pérdida visual en el mo-

mento del diagnóstico tuvieron menos probabilidad de tener una respuesta completa.

-El 43,4% pacientes con RP/NR tenían una vasculitis retiniana en el momento del diagnóstico en comparación con el 25,9% de pacientes con RC.

-En cuanto a la agudeza visual, entre los RC, el 53% presentaban una agudeza visual inferior de 20/50 en el momento del diagnóstico en comparación con el 91% de los RP/NR.

-Entre los 146 respondedores, la tasa acumulativa de recaída de la uveítis al año fue del 11% y del 32% a los 5 años, después de la suspensión del tratamiento. En cuanto a los efectos adversos graves la azatioprina fue retirada en tres casos, dos por hepatotoxicidad y uno por sepsis.

La conclusión a la que llegan estos autores es que la azatioprina representa un tratamiento eficaz y seguro en la uveítis grave de la enfermedad de Behçet, aunque no la recomiendan en los casos de vasculitis retiniana o grave pérdida visual.

COMENTARIO

Este trabajo aporta una cohorte numerosa de pacientes con uveítis grave seguidos durante un largo periodo de tiempo y evalúa los factores predictivos de la respuesta completa, facilitando seleccionar mejor a nuestros pacientes, pudiéndoles ofrecer un tratamiento más individualizado. Además parece como si estos autores se nos hubieran adelantado en el tiempo, ofreciendo soluciones terapéuticas económicamente aceptables, en esta época difícil de crisis económica que estamos viviendo.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco José García Hernández.

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

MIOPATÍA TÓXICA; UN DIAGNÓSTICO A TENER EN CUENTA

M C Dalakas. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 832-38.

El estudio de las miopatías en la práctica clínica cotidiana representa un desafío. Una de las etiologías a considerar ante cualquier miopatía es la tóxica, pues con frecuencia nos encontramos ante pacientes con otras enfermedades de base y polimedrados. Se debe sospechar una miopatía tóxica cuando un paciente sin miopatía subyacente desarrolla mialgias, fatiga, debilidad, mioglobi-nuria o elevación de CK relacionados temporalmente con la exposición a un fármaco. En este interesante artículo de revisión, Dalakas desgrana los aspectos etiopatogénicos clínicos, histológicos y terapéuticos más relevantes de las miopatías tóxicas. El autor resalta la importancia de la biopsia muscular para el diagnóstico diferencial (distinción de las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias) y establecer un diagnóstico definitivo, y revisa los fármacos, tóxicos y agentes físicos implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de miopatías tóxicas, entre los que destacan las estatinas (determinan toxicidad mitocondrial y cambio de perfil de la respuesta inmune de Th1 a Th2, pueden

originar diversos grados de miopatía que no siempre requiere interrumpir el tratamiento, se puede potenciar por otros fármacos como amiodarona, fibratos o ciclosporina, y puede beneficiarse de la administración de CoQ10), los fármacos inmunodepresores (miopatía inmunomediada por D-penicilamina e interferon- α , lisosomal por antiplúdicos, microtubular por colchicina, atrofia de fibras tipo II por corticoides y papel facilitador de toxicidad por otros fármacos de ciclosporina y tacrolimus) y los análogos de los nucleósidos (miopatía mitocondrial habitualmente reversible).

NUESTRA ASOCIACIÓN CONTRIBUYE DE FORMA DESTACADA A DEMOSTRAR LA EFICACIA DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Ríos Fernández R, Callejas Rubio JL, Sánchez Cano D et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: 1009-16. García Hernández FJ, Chinchilla Palomares E, Castillo Palma MJ, et al. Evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab asociado a ciclofosfamida en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática resistente. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 256-259.

Creo importante traer aquí las contribu-

ciones científicas realizadas desde los grupos de trabajo integrados en nuestra Asociación. Como sabéis, realizamos un trabajo intenso de investigación clínica con rituximab que ha originado publicaciones propias o conjuntas como AADEA o con el grupo nacional BIO-GEAS (del que somos los principales contribuyentes). La Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital San Cecilio de Granada publicó su experiencia positiva en el tratamiento de 4 pacientes con miopatía inflamatoria (con respuesta favorable en 3 de ellos) y revisó las experiencias previamente comunicadas, con similares resultados. La Unidad de Colagenosis del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, en la que trabajo, ha publicado los resultados del tratamiento con rituximab en la serie más amplia de pacientes con miopatía inflamatoria publicada hasta la fecha (17 pacientes y 21 ciclos). Los resultados han sido espectaculares, más si se considera que eran pacientes resistentes, con un porcentaje de respuestas del 100% a los 6 meses y mantenida en el 60% de casos evaluados a los 12 meses (completa en todos ellos). El tratamiento resultó igualmente eficaz sobre la neumopatía intersticial y en los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 positivos. La alta eficacia se asocia con escasa toxicidad, lo que realza más el papel de rituximab en el tratamiento de esta patología.

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

META-ANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA MÁS AAS, FRENTE A AAS SOLA, EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO OBSTÉTRICO

Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. *Obstet Gynecol.* 2010;115:1256-62.

La práctica habitual de tratar a las pacientes embarazadas con Síndrome Antifosfolípido con una combinación de Heparina+AAS, está sustentada en escasos ensayos de calidad. En el año 2005, Empson M et al (*Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2): CD002859), publicó el primer meta-análisis que se basaba en dos pequeños ensayos. En este estudio, se comprobaba que la combinación de Heparina+AAS reducía significativamente las pérdidas gestacionales, comparado con el tratamiento con AAS sola. Recientemente Mak A et al (*Rheumatology (Oxford).* 2010;49: 281-8), han publicado un meta-análisis, basado en 5 ensayos clínicos que llegaba a las mismas conclusiones. En este meta-análisis, Ziakas PD et al, revisan los ensayos publicados sobre el tratamiento con hepari-

na+AAS frente a AAS en pacientes gestantes con SAF. Los autores seleccionaron 5 ensayos que incluyen un total de 398 pacientes, 199 en cada brazo de tratamiento. La combinación de heparina+AAS, redujo significativamente las pérdidas gestacionales del primer trimestre (OR 0,39, CI:0,24-0,65), pero no se observó este efecto beneficioso en cuanto a las pérdidas gestacionales más tardías. Tampoco encontraron diferencias significativas con el uso de heparina de bajo peso molecular+AAS frente a AAS sola.

COMENTARIO

Este nuevo meta-análisis sobre la eficacia del tratamiento combinado con heparina+AAS, frente a AAS sola en pacientes gestantes con Síndrome Antifosfolípido, confirma lo publicado anteriormente en los artículos de Empson y Mak. Sin embargo, hay dos aspectos importantes, en mi opinión, que quedan por así decirlo en el aire. La primera cuestión sería, que la evidencia publicada, limita el efecto beneficioso del tratamiento combinado con heparina+AAS, a las pérdidas gestacionales del pri-

mer trimestre. No hay evidencias de que el tratamiento combinado sea de utilidad para prevenir las pérdidas gestacionales tardías, así como otras complicaciones como la preeclampsia, parto prematuro o bajo peso al nacimiento.

La segunda cuestión importante es, que tanto en el presente meta-análisis como en el publicado por Mak, los efectos beneficiosos de la terapia combinada, están circunscritos al uso de heparina no fraccionada junto a AAS, dejando claro que no hay evidencia científica sobre el uso de heparina de bajo peso molecular, que es por cierto, la que habitualmente utilizamos, al menos en Europa.

Es posible que varios factores contribuyan a estos resultados. En primer lugar, que los ensayos controlados analizados son muy escasos y con muestras no muy amplias. Todos sabemos la dificultad que supone la investigación en embarazadas. Por otra parte, los estudios incluidos no son en su mayoría de alta calidad, incluyendo diferentes puntos de corte en la positividad de anticuerpos antifosfolípido, inclusión tardía de las embarazadas,

etc., lo que puede restarles valor. Por otra parte, solo dos de los estudios incluidos en la revisión, incluían pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, por lo que

probablemente se necesitaría un mayor número para alcanzar resultados significativos.

En resumen, es necesario que se realicen estudios bien diseñados

sobre el uso, en particular, de la combinación de heparina de bajo peso molecular+AAS frente a AAS, para que nuestra práctica clínica se base en la evidencia científica.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez, Paloma Rivera de Zea, Mª Ángeles López-Egea Bueno.
Servicio de Oftalmología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Ying Qian, Nisha R. Acharya. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010.

Los autores de este artículo describen las aportaciones realizadas por la literatura reciente en lo referente a la uveítis asociada a AIJ. Nosotros nos centraremos en lo referente al apartado del tratamiento, dentro del cual, podemos diferenciar entre médico y quirúrgico. En el apartado del tratamiento médico, los corticosteroides continúan siendo el tratamiento de inicio para este tipo de uveítis. En pacientes que requieren un tratamiento crónico, los fármacos de primera elección son los antimetabolitos. La ciclosporina tiene un valor limitado en el tratamiento. En casos de inflamación refractaria, se emplean los agentes biológicos, generalmente asociados a un antimetabolito. Recientemente la "Food and Drug Administration" (FDA) ha aprobado dos anti TNF- α (adalimumab y etanercept) y un inhibi-

dor de la activación de linfocitos T (abatacept) para el tratamiento de esta patología. En cualquier caso, es siempre importante conocer la seguridad a largo plazo de los fármacos, cuanto más en la AIJ, al tratarse de niños que precisarán tratamiento sistémico durante décadas. En este sentido, basándose en los artículos publicados, la FDA alerta del incremento de riesgo de cáncer (particularmente linfoma) en niños y adolescentes en tratamiento con anti TNF- α . No se hace mención especial a los pacientes con uveítis. Respecto al apartado del tratamiento quirúrgico, en contra de lo que se pensaba anteriormente, los estudios demuestran que con un control máximo de la inflamación durante los tres meses previos a la cirugía, el implante de una lente intraocular tras la cirugía de catarata no aumenta el riesgo de complicaciones oculares postoperatorias. Además, la vitrectomía pars plana demuestra ser útil en el control de la inflamación ocular también en niños, disminuyendo las necesidades de tra-

tamiento inmunosupresor para el control de la uveítis. Por fin, en cuanto a cuándo y cómo suspender la medicación, la opinión general de los expertos es esperar de 12 a 24 meses de inactividad, pero no existen estudios en la literatura oftalmológica que demuestren cuándo suspender el tratamiento.

COMENTARIOS

La uveítis puede observarse en el 30% de los pacientes ANA positivos con artritis idiopática juvenil (AIJ), y supone una importante causa de morbilidad ocular en la infancia así como en la edad adulta. Los factores de riesgo para las complicaciones incluyen la presión intraocular anormalmente alta o baja, sinequias posteriores, sexo masculino y la proximidad temporal entre el diagnóstico y el empleo de corticosteroides tópicos. La terapia inmunosupresora ha logrado reducir sus complicaciones. Este artículo aporta información sobre la mejor forma de actuar en estos pacientes, a la luz de los conocimientos actuales.

DERMATOLOGÍA Y AUTOINMUNIDAD



Ricardo Ruiz Villaverde.

FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaen.

VITILIGO Y AUTOINMUNIDAD

Ingordo V, Gentile C, Iannazzone S, et al. Vitiligo and autoimmunity: an epidemiological study in a representative sample of young Italian males. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 May 7.

Es un hecho establecido la asociación de vitiligo con enfermedades autoinmunes (principalmente vinculadas al tiroides), anemia perniciosa, diabetes mellitas y enfermedad de Addison entre otras. Ingordo y colaboradores nos presentan un interesante estudio que aborda la prevalencia de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes en pacientes con vitiligo del Sur de Italia. El periodo de reclutamiento se extendió a lo largo de 3 años. La prevalencia de vitiligo en la población estudiada fue del 0,17%, con una media de duración de la enfermedad de 8 años en el momento de realizar el estudio. La mayoría de los pacientes no presentaban antecedentes familiares (70%) y clínicamente era estable en la mitad de los sujetos (55%). La prevalencia de autoanticuerpos circulantes en pacientes con vitiligo se elevó al 42,5%, 27,5% con anticuerpos antitiroglobulina y 22,5% con anticuerpos antitiroperoxidasa. Sin embargo, a pesar de ello, tan sólo el

5% de los pacientes estudiados mostraron signos clínicos de patología tiroidea (hipo o hipertiroidismo). Resulta interesante destacar que la extensión en superficie corporal afecta no presenta asociación estadísticamente significativa con el nivel de anticuerpos circulantes, pero sin embargo si se constató con vitiligos de reciente diagnóstico. Esta relación podría explicarse por tratarse de vitiligos en fase activa o de instauración. De cualquier manera y aún en ausencia de un grupo control los resultados obtenidos concuerdan con estudios similares que muestran tasas similares de autoanticuerpos pero una realidad de enfermedad tiroidea más ajustada que los realizados en la década de los 90.

TERAPIA BIOLÓGICA Y EMBARAZO

Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos A, Kostaki M, Katsambas A, Antoniou C. Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jun 21.

Con la introducción de la terapia biológica para la psoriasis, especialmente en mujeres en edad fértil, y a pesar de que las pacientes son correctamente advertidas de la ne-

cesidad del uso de anticoncepción, con la firma del pertinente consentimiento informado, son cada vez más las mujeres expuestas a estos fármacos en embarazos accidentales. La mayoría de las pacientes que han incurrido en este hecho son pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn) y enfermedades reumáticas susceptibles de estos tratamientos, habiéndose comunicado tan solo un par de casos en pacientes psoriásicas. Infliximab, etanercept y adalimumab son medicamentos categoría B de la FDA. En la última serie publicada por Berthelot en 2009 se refiere una tasa de aborto espontáneo del 26%, compartiendo el incremento de riesgo de parto prematuro y recién nacidos de bajo peso con otras series. En los registros de anomalías congénitas de la FDA el principal síndrome asociado es el recogido en el acrónimo VACTERAL (defectos vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y/o radiales y anomalías en el eje axial de los miembros). Los autores resaltan que todos los casos como el que ellos presentan es imperativo comunicarlos dada la escasez de bibliografía publicada al respecto.

GENÉTICA



Ezequiel Martín Rodríguez, María Teruel Artacho, Javier Martín Ibañez.
Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra". CSIC. Granada.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA IDENTIFICA A CD247 COMO UN NUEVO LOCUS DE SUSCEPTIBILIDAD

Timothy R. D. J. Radstake, Olga Gorlova, et al. *Nat. Genet.* 42, 5: 426-429, 2010.

Los autores del presente artículo llevan a cabo el primer GWAS en esclerodermia en una población caucásica para, gracias al diseño libre de hipótesis de esta metodología, hallar nuevas variantes genéticas asociadas a la SSc. En este trabajo, en el que el grupo del CSIC ha tenido un papel fundamental, se estudiaron cuatro poblaciones caucásicas procedentes de España, Alemania, Holanda y Estados Unidos (hasta un total de 2.296 enfermos y 5.171 controles sanos) mediante el uso de chips de genotipado 550K y 370k de Illumina. Una vez fueron obtenidos los datos brutos de genotipos de los individuos los datos fueron filtrados mediante controles de calidad basados en el porcentaje de éxito de genotipado, el equilibrio Hardy-Weimberg, la frecuencia del alelo menor y análisis del componente principal para asegurar que los sujetos incluidos eran de origen caucásico.

Los genotipos de pacientes y controles fueron entonces com-

prados entre ellos en cada posición del genoma mediante un test de χ^2 controlando para la existencia de cuatro poblaciones por medio de meta-análisis. Los autores encontraron asociadas con la SSc seis regiones del genoma: la región HLA, el gen *STAT4*, la región de los genes *TNPO3* e *IRF5* (previamente descritos en otros estudios de genes candidatos), el gen *CD247*, el gen *CDH7* y la región de los genes *EXOC2* e *IRF4* (nunca antes descritos como asociados a SSc). Debido al alto porcentaje de falsos positivos encontrado entre las asociaciones inherente a los GWAS, es necesario replicar los resultados obtenidos en este tipo de estudios en cohortes independientes y mediante técnicas diferentes a la de los chips de genotipado. Para tal fin se reunieron cohortes caso-control procedentes de España, Holanda, Alemania, Estados Unidos, Noruega, Suecia, Italia, Reino Unido y Bélgica (hasta un total de 2.753 enfermos y 4.569 controles sanos). Estos individuos fueron genotipados mediante sondas TaqMan para las asociaciones encontradas que no habían sido previamente descritas, esto es, *CD247*, *CDH7* y *EXOC2/IRF4*. De estas tres regiones tan solo se pudo replicar de forma consisten-

te la asociación en la región del gen *CD247*, que codifica la cadena ζ del ζ receptor de células T (TCR), encargada de la transducción de la señal al citoplasma cuando el TCR es estimulado.

COMENTARIO

Los autores del presente artículo combinan la habilidad de los GWAS para encontrar nuevas variantes genéticas asociadas a enfermedades complejas con la cohorte caso-control de SSc de mayor tamaño reunida hasta la fecha. Como consecuencia consiguen confirmar la asociación de la región HLA, y los genes *STAT4* y *TNPO3/IRF5* con la SSc y describen una nueva asociación de forma inequívoca con la enfermedad, el gen *CD247*, que codifica para la cadena reguladora ζ del TCR, proponiendo un nuevo gen de susceptibilidad a la SSc. Muchos indicios apuntan a las similitudes entre las diferentes enfermedades autoinmunes, más en concreto entre la SSc y el Lupus Eritematoso Sistémico (SLE), como proponen S. Assassi et al. (*Arthr. Rheum.* 62, 2: 589-598, 2010). Es interesante que los autores encuentran asociado a la SSc en un estudio libre de hipótesis un gen (*CD247*) que se había descrito previamente asociado

con el SLE por Warchol et al. (J. Immunol. 180, 1060-1070, 2008). Esto pone aun más de manifiesto las similitudes presentes entre el SLE y la SSc, y da fuerza a la teoría de los factores genéticos comunes de autoinmunidad.

DOS GWAS INDEPENDIENTES IDENTIFICAN A LOS GENES *IL23R-IL12RB2* E *IL10* CON SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, et al. Nat Genet. 2010; 42(8):698-702.

Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Nat Genet. 2010; 42(8):703-706.

La enfermedad de Behçet (EB) es de etiología desconocida, pero se sabe que en ella intervienen tanto factores ambientales como genéticos. La contribución genética queda apoyada por el alto riesgo de ocurrencia de la enfermedad entre hermanos. Hasta el momento, el factor de riesgo más fuertemente asociado es el antígeno leucocitario humano de clase I, concretamente, el alelo *HLA-B*51*. Dos nuevos trabajos publicados recientemente en la revista científica *Nature Genetics*, identifican, en dos cohortes caso/control independiente y mediante la estrategia de rastreo de todo el genoma (GWAS), dos nuevos loci asociados con la susceptibilidad a esta enfermedad: *IL23R-IL12RB2* e *IL10*.

En el primer trabajo, Remmers et al., genotipan 311.459 SNPs

en 1.215 pacientes y 1.278 controles de Turquía. Después de las pertinentes correcciones y análisis estadísticos, estos autores confirman la asociación del alelo *HLA-B*51* con esta enfermedad ($p < 10^{-44}$) e identifican nuevas asociaciones genéticas, el locus *IL23R-IL12-IL12RB2* y el gen *IL10*. Ambas asociaciones quedan confirmadas mediante los respectivos estudios detallados y de replicación en cohortes independientes llevados a cabo en ambas regiones (rs924080 en *IL23R-IL12-IL12RB2*, $P=6.69 \times 10^{-9}$, OR=1.28, 95 % CI 1.18-1.39; rs1518111 en *IL10*, $P=3.54 \times 10^{-18}$, OR=1.45, 95 % CI 1.34-1.58). Estos autores van un paso más, y en estudios funcionales realizados, revelan que la variante de *IL10* asociada a la enfermedad (rs1518111 A) conlleva una disminución tanto de los niveles de mRNA como de proteínas. En el segundo trabajo, Mizuki et al. genotipan 500.568 SNPs en 612 pacientes japoneses con la EB y 740 controles de esa misma población. Estos autores confirman las asociaciones encontradas en el trabajo anterior, para *HLA-B*51* (rs4959053, $P=1.8 \times 10^{-26}$), *IL23R-IL12RB2* (rs1495965, $P=1.9 \times 10^{-11}$, OR=1.35, 95 % CI 1.24-1.47) e *IL10* (rs1800872, $P=2.1 \times 10^{-14}$, OR=1.45, 95 % CI 1.32-1.59; rs1800871, $P=1.0 \times 10^{-14}$, OR=1.45, 95 % CI 1.32-1.60).

Las interleuquinas *IL23* e *IL12* juegan un papel importante en la estimulación de las células T-hel-

per. El gen *IL23R*, que codifica para una subunidad del receptor de la *IL23*, ha sido previamente asociado a otras enfermedades inflamatorias y autoinmune, como por ejemplo, las enfermedades inflamatorias intestinales, la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. Por otro lado, la *IL10* es un potente supresor de citoquinas inflamatorias e inhibe la coestimulación de macrófagos por las células T y células NK. El gen *IL10* también ha sido asociado con otras enfermedades autoinmunes como colitis ulcerativa, diabetes tipo I, LES y AIJ grave.

COMENTARIO

Actualmente, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) son una de las herramientas más poderosas en el estudio de las enfermedades genéticamente complejas, como la EB. Esta estrategia permite identificar, de forma fiable, nuevos marcadores genéticos implicados en la predisposición a dichas enfermedades así como descubrir nuevas vías fisiopatológicas de relevancia en estas enfermedades. La identificación de estos dos nuevos loci de susceptibilidad a la EB abre nuevas vías de señalización implicadas en la fisiopatología de este síndrome. La implicación de estas citoquinas y de otras en la patogénesis de esta enfermedad permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y pronóstico e incluso de nuevas dianas terapéuticas.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román.

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

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, et al. *J Rheumatol* September 1 2010; doi:10.3899/jrheum.100245.

La frecuencia de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes con esclerosis sistémica (ES) puede responder a muy diferentes causas: hipertensión arterial pulmonar (HAP) debida a estenosis por proliferación de la pared en los vasos pulmonares; HP secundaria a enfermedad pulmonar intersticial (EPI); HP relacionada con cardiopatía izquierda (ECI; fundamentalmente por fibrosis endomiocárdica relacionada con la enfermedad de base, o más inespecíficamente por enfermedad valvular o isquémica crónica). Se describen también casos de HP tromboembólica crónica (HPTEC) que pueden relacionarse con síndrome antifosfolípido y, más raramente, en el contexto de enfermedad venooclusiva (EVO). El valor relativo concedido por diferentes trabajos a las distintas causas de HP, especialmente a la HAP, es muy variable, principalmente porque la metodología que siguen puede ser muy diferente. En general, estos trabajos comunican un frecuencia de HP precapilar (en decir, excluyendo del total de casos de HP aquellos que correspon-

den a HP por ECI) de entre un 8 % (Hachulla E, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800) y un 13% (Phungh et al. *Med J* 2009;39:682-91) sin especificar cuántos de estos pacientes corresponden a HAP y cuantos a HP por EPI salvo, incompletamente en el trabajo de Vonk et al (*Ann Rheum Dis* 2009;68:961-5) que, a partir de un reducido número de sus pacientes con HAP precapilar, 57 de 113 (estos últimos representan el 10 % del total de sus pacientes con ES), detectan HAP en 35 (61%) por lo que puede deducirse una prevalencia aproximada de HAP del 6 % de sus pacientes con ES. Avouac et al, en el trabajo multicéntrico (italo-francés) que comentamos, analizan minuciosamente este problema en la serie más numerosa de pacientes (1.165) valorada hasta el momento. En resumen, en un cribado inicial establecen la sospecha de HP en 206 pacientes (18 %) de acuerdo con los siguientes criterios: a) presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) >40 mm Hg mediante ecocardiografía Doppler (EcoD), detectada en 145 (70 %); b) difusión de CO (DLCO) <50% de lo esperado en ausencia de EPI, detectada en 47 (23%); y c) disnea inexplicable, detectada en 14 (7%) del grupo de 206 pacientes seleccionados. Todos ellos fueron valorados mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) con el

que se confirmó la presencia de HP en 83 (40 % de los inicialmente seleccionados por EcoD). Establecen así, una prevalencia del 7 % de HP (de cualquiera de sus variantes) en los pacientes con ES y subdividen a estos 83 pacientes en: un primer grupo de 17 (8%) con HP poscapilar, por ECI (prevalencia de 2% del total de pacientes con ES); un segundo grupo de 2 pacientes con EPVO (prevalencia del 1%) y un tercer grupo de 64 (31%) con HP precapilar (prevalencia de 5 %): 42 de ellos con HAP aislada y 22 con HP debida EPI. Es decir, en esta serie de 1.165 pacientes con ES, la prevalencia de HP por EPI es de 1,8 % mientras que la de HAP es de 3,6 %.

Los autores realizan además un meta-análisis a partir de una valoración inicial de 739 artículos de los que finalmente seleccionan **sólo cuatro** (tres, a los que hemos aludido previamente, además del de Mukerjee [*Rheum Dis* 2003;62:1088-93]). Llama la atención que la prevalencia de HP precapilar, en el trabajo de Avouac (5 %) es bastante más baja que la detectada en los del resto de los autores citados (ya comentada más arriba en tres de ellos y de un 12 % en el de Mukerjee). Cuando se analizan conjuntamente los cinco trabajos incluidos en el meta-análisis, la prevalencia obtenida es de 9 % (IC 7-12) para HP precapi-

lar y 1% 3 (IC: 7-23) para HP asociada a ECI. Menos consistente (por la falta de uniformidad absoluta de los datos entre las series) es la apreciación de la importancia relativa de las dos causas fundamentales de HP precapilar pero se ofrecen unos porcentajes aproximados (a partir de sólo dos de los estudios) de 63% (IC 55-72) para HAP y de 36% (CI 28-45) para HP secundaria a EPI. Forzando a interpretación de los datos

podríamos deducir que esto representa una prevalencia de 3,2% para esta última y de 5,7% para HAP, en el conjunto de las series estudiadas de pacientes con ES en este meta-análisis.

COMENTARIO

Nuestro grupo ha realizado un estudio sobre 131 pacientes (procedentes de nuestra serie total de ES), ciertamente con una población menos numerosa

que las que intervienen en el meta-análisis que hemos comentado, pero no menos riguroso en los criterios de valoración que empleamos. Como en la serie de Avouac nos interesamos muy especialmente en valorar la prevalencia de HAP. El valor que hemos comprobado para esta variante de HP es de 14,5 %, mucho más elevado que en el resto de las series publicadas y que siguen una metodología adecuada.

INMUNOLOGÍA



Javier Muñoz Vico.

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

EL RECONOCIMIENTO DE ÁCIDOS NUCLEICOS PROPIOS POR LOS RECEPTORES TLR 7 Y 9 CONTRARRESTA LA ACTIVIDAD DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL LUPUS

Guiducci C, Gong M, Xu Z, et al. Nature 2010; 465: 937-941.

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por estimulación crónica del sistema inmune innato. El rasgo biológico determinante es el incremento en la producción de interferones de tipo I (IFN-I) por células dendríticas plasmocitoides (pDC) cuando reconocen, a través de los receptores TLR7 y 9, inmunocomplejos (IC) que contienen ácidos nucleicos endógenos (DNA/cromatina, o ribonucleoproteínas nucleares pequeñas). Los IFN-I juegan un papel central en la patogenia del LES: un aumento en la expresión de genes regulados por IFN (fenómeno llamado *IFN signature*) se correlaciona

con el título de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad.

Los glucocorticoides (GCC), a través de la inhibición de la actividad $\text{NF}\chi\text{B}$, tienen efectos antiinflamatorios intensos en el sistema inmune, reduciendo la producción de IFN tipo I e induciendo apoptosis en las células inmunes. Sin embargo, la dosis de GCC necesaria para controlar la actividad en el LES es muy superior a la requerida en otras enfermedades autoinmunes. Desvelar el fundamento biológico de este fenómeno, mediante estudios *in vitro* e *in vivo* sobre pacientes y ratones susceptibles al LES, es el objetivo de los autores de este artículo.

Éstos han observado que el tratamiento con GCC orales de pacientes con LES no reduce la actividad de la *IFN signature*; en cambio, GCC intravenosos sí la normalizan (transitoriamente), reduciendo paralelamente el número de pDC; esta reducción

también se observa en individuos sanos aunque a dosis mucho menores.

In vitro los GCC no reducen la producción de $\text{IFN}\alpha$, ni en las pDC de enfermos de LES, ni en pDC de donantes sanos activadas con IC obtenidos de pacientes con SLE (y otros activadores de TLR7 y 9); tampoco los GCC inducen la apoptosis de estas células. Sin embargo, inhibidores de TLR (como el IRS954, de *immunoregulatory sequence*) consiguen restaurar la sensibilidad de las pDC a los GCC. Por otra parte, los GCC son incapaces de interferir con la vía de señalización $\text{NF}\chi\text{B}$ en pDC activadas por TLR.

El tratamiento *in vivo* de ratones normales con activadores de la vía TLR9 protege a las pDC de la muerte inducida por GCC. Por otra parte, al igual que ocurre en enfermos de SLE, células que expresan TLR7 y 9 obtenidas de ratones de cepas susceptibles al LES tienen estimulados los ge-

nes regulados por IFN-I y son más resistentes a la muerte inducida por GCC, comparando con ratones de cepas normales. El tratamiento con IRS954 in vivo aumenta la sensibilidad de estas células a GCC y reduce la *IFN signature*, pero no tiene efecto sobre las pDC de ratones normales.

COMENTARIO

En este artículo los autores concluyen que la inflamación innata inducida por el reconocimiento de ácidos nucleicos propios (unidos a autoanticuerpos en forma de IC) a través de TLR7 y 9 contrarresta el efecto de los GCC sobre las pDC, tanto en la normalización de la IFN signature como en su inducción a la apoptosis. Esto sienta las bases para explicar la falta de respuesta de los enfermos del lupus al tratamiento con GCC. Asimismo, hacen emerger la posibilidad de utilizar inhibidores bifuncionales de TLR7 y 9 (por ejemplo los IRS) como fármacos que permitan reducir la dosis de GCC, manteniendo su actividad citotóxica sobre las pDC, elemento central de la patogenia de la enfermedad.

UN METAANÁLISIS DE ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO IDENTIFICA SIETE NUEVOS LOCI DE RIESGO PARA ARTRITIS REUMATOIDE

Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF y 67 autores más. Nat Genet 2010; 42: 508-514.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han revolucionado la investigación sobre influencias genéticas en enfermedades complejas, como las enfermedades autoinmunes. En este sentido se

han descrito ya varios alelos de susceptibilidad para la artritis reumatoide (AR). El objetivo de este trabajo es encontrar nuevos marcadores genéticos de riesgo para esta enfermedad.

Los autores han llevado a cabo un metaanálisis en el que se han incluido 5539 individuos con AR seropositivos y 20169 controles de descendencia europea. Los resultados confirman 25 loci de riesgo ya conocidos ($p \leq 0.002$).

Se replicó el estudio en un conjunto independiente de 6768 casos y 8806 controles, eliminando los alelos ya conocidos, y seleccionando 34 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs); la selección de estos SNPs se basó en su grado de asociación ($p < 10^{-6}$) a AR, en su relación funcional con AR o por asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

De los alelos estudiados, 10 mostraron asociación estadísticamente significativa ($p < 5 \cdot 10^{-8}$), y por tanto se convierten en nuevos alelos de riesgo para AR, elevando a 31 los loci confirmados de riesgo de padecer AR en población descendiente de europeos. Seis están situados cerca de genes de función inmune conocida:

- cuatro implicados previamente en otras enfermedades autoinmunes: *RBPI* (factor de transcripción en la vía de señalización Notch, fundamental en la génesis de los linfocitos T), *CCR6* (distingue linfocitos Th17 de otras T cooperadoras; un monoclonal antiCcr6 inhibe artritis de ratón, lo que sugiere que podría ser una diana terapéutica para AR), *IRF5* y *PXK*.
- dos de ellos no han sido descritos en ningún estudio genético previo de enfermedad autoinmune: *IL6ST* (parte del receptor para IL-6) y *SPRED2* (regulador de las células hemopoyéticas vía ras-MAPK).

COMENTARIO

Los resultados obtenidos subrayan el solapamiento en la genética de las enfermedades autoinmunes. Algunos de estos nuevos alelos refuerzan aún más el conocido papel que la activación-diferenciación T juega en la patogenia de AR, ya hecho patente por asociaciones como HLA-DRB1, PTPN22 (altera los umbrales de activación de las células T), CTLA4 (coestimulador T), IL-2RA o STAT4 (implicado en la diferenciación Th1).

Con estos datos, los factores genéticos conocidos explican un 16% del riesgo de AR (los alelos descritos en este artículo contribuyen en un 0.67%). Sin embargo, más de la mitad del riesgo de AR seropositivo tiene causa genética, por lo que parece claro que quedan por descubrir más alelos comunes de riesgo con efectos modestos (como los hallados en este trabajo), sin olvidar la influencia que puedan tener variantes raras, variantes estructurales o de número de copias, interacciones entre genes y factores ambientales, o cambios epigenéticos.

Parte del interés que ofrece este artículo estriba en la detallada exposición de la metodología seguida en los estudios GWAS; para poder comprender todos los detalles, existen excelentes revisiones de esta metodología como: How to interpret a genome-wide association study (Pearson TA y Manolio TA, JAMA 2008; 299(11): 1335-1344), Genomewide association studies and Human Disease (Hardy J. y Singleton A, NEJM 2009; 360: 1759-68) y Genomewide association studies and assessment of the risk of disease (Manolio TA, NEJM 2010; 363: 166-176).

NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu.

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

¿PODEMOS PRESCINDIR DE CICLOFOSFAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE VASCULITIS ANCA +?

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. *N Engl J Med* 2010; 363:211-220.

El grupo europeo de vasculitis (EU-VAS) realiza el estudio RITUXVAS en el que comparan Rituximab (RTX) frente a Ciclofosfamida (CFM) como tratamiento de inducción en vasculitis ANCA + (VAA) con afectación renal.

Es un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado de 44 pacientes divididos en 2 grupos. El primer grupo recibió RTX (375 mg/m²/sem durante 4 semanas) y CFM (15 mg/kg, 2 dosis), sin inmunosupresión (IS) de mantenimiento. El segundo grupo se trató con CFM iv (6 a 10 dosis, hasta alcanzar remisión), seguido de Azatioprina (AZA). La asignación fue 3:1 dada la amplia experiencia que existe con CFM, y la necesidad de evaluar la seguridad de RTX. Ambos grupos recibieron tratamiento esteroideo, primero iv y luego oral. No hubo diferencias en la tasa de remisiones mantenidas (76% en el grupo RTX y 82% en el grupo control). Nueve pacientes eran dependientes de diálisis al inicio: 6 de 8 en grupo 1 mantuvieron la remisión (5 no volvieron a diálisis) y 1 del grupo 2 falleció pronto. El tiempo medio hasta la remisión fue similar. No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos graves (EAG) (42 vs 36%) ni en mortalidad (18% en ambos grupos).

Los pacientes que fallecieron eran de mayor edad y con peor función renal (medias: 76 años y 9 ml/min). El 50% de la mortalidad se atribuyó a infecciones, siendo la tasa similar en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron precoces (< 3 m). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en los 9 pacientes en diálisis al inicio.

La depleción de CelB fue superior en el grupo RTX. No hubo diferencias en los índices de vasculitis BVAS y VDI, dosis de esteroides o aumento del filtrado glomerular a los 12 meses. Los títulos de ANCA se redujeron en ambos grupos, con negativización en la mayoría de pacientes.

COMENTARIO

Se trata de un estudio con Nivel de evidencia 1b, pese a que el nº de pacientes incluidos es de 44. Aporta información sobre el papel del RTX en el tratamiento de inducción de vasculitis, y muestra la no inferioridad de RTX asociado a dos dosis de CFM frente al tratamiento clásico con CFM. En ambos grupos se obtuvo una tasa elevada de remisión mantenida (>75%), sin observar disminución de efectos adversos a corto y medio plazo con RTX. Ambos grupos mantuvieron tasas elevadas de EAG. Se han incluido pacientes de edad avanzada, que suelen presentar más afectación renal y peor evolución. Un aspecto a considerar es la heterogeneidad del

grupo RTX ya que aunque el filtrado glomerular (FG) medio fue de 20 ml/min, había 8 pacientes (24%) con necesidad de diálisis. Dado que la función renal al diagnóstico es uno de los principales factores pronósticos en las VAA sería interesante estratificar por función renal.

No se ha evaluado la relación entre los títulos de Cel CD20 + con la aparición de recaídas, pero la depleción inicial de las mismas con RTX se asoció con respuesta clínica y negativización de ANCA, lo que apoya el papel de las cel B en la patogenia de vasculitis ANCA +.

La dosis alta de esteroides inicial y las 2 dosis de CFM contribuyeron a las respuestas iniciales, pero no parecen contribuir al control mantenido de la enfermedad. No se ha evaluado la duración de la remisión por encima de 12 m o la utilidad de administraciones repetidas de RTX para mantenerla. Hasta la 6ª semana, los 2 grupos recibieron el mismo tratamiento, por lo que las ventajas potenciales de RTX no se observan a lo largo de la duración del estudio.

Por tanto, el tratamiento de inducción en VAA con afectación renal basado en RTX no fue superior a la terapia convencional con CFM. La eficacia de ambos tratamientos fue similar, pero RTX no se asoció a disminución de efectos adversos graves ni de mortalidad. El ensayo duró 12 m, por lo que se necesitan estudios más prolongados

para comprobar si disminuyen los efectos adversos tardíos (infertilidad, neoplasias) al reducir la dosis acumulada de CFM y evitar IS de mantenimiento. A la vista de estos resultados se debe evaluar cuidadosamente la relación coste/eficiencia, ya que debemos considerar el aspecto económico a la hora de decidir ciertas intervenciones, sobre todo si no se obtiene ventaja de un tratamiento sobre otros.

En el mismo número de NEJM se publica el estudio RAVE, que da otra vuelta de tuerca y compara RTX+CT frente a CFM oral+CT como tratamiento de inducción en VAA con afectación grave, incluida renal pero sin deterioro importante de función renal (FG medio > 50 ml/min). Es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego que muestra la no inferioridad de RTX

para alcanzar remisión incluso sin tratamiento de mantenimiento. Se compara RTX con CFM oral (que presenta mayor tasa de efectos adversos graves que i.v., sin diferencias en la eficacia). Pese a ello, RTX no muestra disminución de los mismos. La duración del estudio es de 6 m, lo que impide comparar a más largo plazo la eficacia y seguridad de ambos tratamientos.

PEDIATRÍA



Estibaliz Iglesias-Jiménez, Marisol Camacho-Lovillo, María José Lirola-Cruz.
Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

KAWASAKI INCOMPLETO: ¿CUÁNDO TRATAR?

Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M et al. *Pediatrics* 2010; 125(2):e234-41.

Este estudio evalúa la utilidad de las recomendaciones publicadas en 2004 por la American Heart Association (AHA) y la Academy of Pediatrics (AAP) para tratar a pacientes con Kawasaki incompleto (KI). Para ello revisan retrospectivamente los pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) y aneurismas coronarios (AC) de 4 hospitales pediátricos de EEUU desde 1981 a 2006, identificando 263 pacientes de los que 195 (74%) tenían datos de EK o cumplían criterios para incluirlos en el algoritmo AHA para KI. Aplicaron retrospectivamente las recomendaciones de la AHA 2004 para valorar cuántos niños con AC hubieran recibido IG si se hubiesen aplicado estas recomendaciones en el momento de presentación. De los 195 pacientes, 137

(70%) cumplían criterios de EK. De los 58 restantes, 53 podrían haber sido incluidos en el protocolo de la AHA en el momento de presentación y 3 lo habrían hecho en su evolución. Uno de ellos hubiese cumplido criterios para tratamiento; los otros dos hubiesen sido candidatos a ecocardiografía, una de las cuales hubiese sido patológica inicialmente y la otra normal (no mostraría AC hasta el 12º día). El 98% de los 195 niños con EK y AC habrían recibido IG, incluyendo el 95% de los pacientes con KI (estos últimos suelen tener menor edad y más tiempo de evolución que los que cumplen criterios de EK).

Los autores concluyen que la aplicación retrospectiva de las recomendaciones AHA 2004 en niños americanos con EK y AC identifica a la mayoría de los pacientes que se beneficiarían del tratamiento con IG en el momento de pre-

sentación, reduciendo la incidencia de AC por retraso o no diagnóstico de la enfermedad.

COMENTARIOS

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda autolimitada pero con elevada morbi-mortalidad por complicaciones cardiovasculares, fundamentalmente aneurismas coronarios (AC). Constituye la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en niños. Afecta típicamente a menores de 5 años y su etiología es desconocida. Clínicamente se caracteriza por manifestaciones sistémicas (fiebre con mala respuesta a antitémicos, conjuntivitis no supurativa, cambios en mucosa oral, rash inespecífico, linfadenopatía cervical, y cambios en las extremidades con descamación periungueal típica que suele aparecer en fase de convalecencia). La (AHA) ha elaborado un protocolo, aprobado por la (AAP) en

2004, con el cual en función de la clínica, datos de laboratorio y ecocardiográficos se seleccionan los pacientes que se beneficiarían de recibir tratamiento con inmunoglobulinas (IG), aunque no cumplan suficientes criterios para ser diagnosticados de EK (Kawasaki incompleto [KI]), disminuyendo de esta forma la incidencia de AC de un 20-25% a menos de un 5%.

Existe una gran dificultad en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que no todas las características clínicas que constituyen criterios diagnósticos aparecen simultáneamente y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades pediátricas es muy amplio. Esto, unido a que la forma de presentación en menores de 6 meses y mayores de 8 años suele ser atípica, retrasa el diagnóstico y por tanto el tratamiento, cuyo beneficio sólo está demostrado en los primeros 10 días de enfermedad.

Aunque este estudio es retrospectivo y sólo incluye pacientes con AC, evalúa un elevado número de pacientes y demuestra la alta sensibilidad del algoritmo diagnóstico propuesto, permitiendo identificar y tratar a la mayoría de pacientes con EK, por lo que creemos justificado su uso, teniendo en cuenta la gravedad de las secuelas de un infratratamiento.

CONTROL DE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA CON INFlixIMAB EN KAWASAKI REFRACTARIO ¿PREVIENE LA FORMACIÓN DE ANEURISMAS?

Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, et al. *Pediatric Research*, 2009; 65:696-701.

Este trabajo evalúa la eficacia del tratamiento con infliximab (INF) en pa-

cientes con Kawasaki refractario (KR) e investiga los cambios en los niveles de citoquinas en función del tratamiento. Definen paciente respondedor (Pr) al que permanece asintomático tras tratamiento con una única dosis de IG asociada a AAS; paciente no respondedor (Pnr) al que precisa una segunda dosis de IG para que desaparezca la fiebre; y paciente refractario (PR) al que permanece con clínica a pesar de múltiples dosis de IG y corticoides. Determinan PCR y niveles de receptor soluble del TNF- α e IL-6 en suero como marcadores de inflamación sistémica, niveles de factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y proteína MRP8/MRP14 y S100A12 como marcadores de inflamación local vascular, y ecocardiografía antes y 48 horas después del tratamiento con INF. Presentan 43 pacientes con EK de los cuales 18 son Pr, 14 Pnr y 11 PR. Todos los PR recibieron tratamiento con INF 5 mg/kg en dosis única salvo uno que precisó una segunda administración. Cinco lo recibieron en los primeros 10 días de fiebre y los 6 restantes entre el 11^o y 12^o día. En 3 pacientes persistió la clínica y 4 pacientes desarrollaron aneurismas (en 3 de estos 4 había desaparecido la clínica tras tratamiento). En todos los pacientes todas las citoquinas estaban elevadas con respecto a los controles sanos antes del tratamiento; los niveles séricos de receptor soluble del TNF- α e IL-6 disminuyeron tras el tratamiento y se correlacionaron con los niveles de PCR y la fiebre, pero los niveles séricos de VEGF, MRP8/MRP14 y S100A12 permanecieron elevados. Este patrón de citoquinas tras el tratamiento con INF es diferente al que se observa tras el tratamiento con IG.

Los autores concluyen que en pacientes con EK el tratamiento con INF bloquearía la inflamación sistémica pero no la local, sin poder concluir si esta falta de efecto local tiene consecuencias negativas a largo plazo (de los 3 pacientes que no respondieron clínicamente a INF sólo uno desarrolló AC, y de los 4 que desarrollaron AC sólo uno no había respondido clínicamente). Sugieren que MRP8/MRP14 y S100A12 pueden ser marcadores de riesgo para el desarrollo de AC durante la fase aguda de EK.

COMENTARIO

El desarrollo de AC en pacientes con EK está relacionado con la persistencia de la inflamación local. Hasta el momento no se conoce qué factores influyen en su aparición, independientemente de que exista una respuesta clínica adecuada, lo que nos permitiría distinguir qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo y un control más estrecho. En Japón, donde la incidencia de EK es de 112 casos por 100.000 menores de 5 años, se ha creado una puntuación para tratar sólo a los pacientes con alto riesgo de complicaciones.

Este artículo plantea la determinación de marcadores de inflamación local para valorar respuesta a tratamiento pero no concluye si la persistencia de niveles elevados de estos marcadores está relacionada con la aparición de AC. Aunque la persistencia de la fiebre está considerada el factor de riesgo más importante para el desarrollo de complicaciones, el bloqueo de la respuesta inflamatoria sistémica no implica necesariamente un bloqueo de la local.

OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA



Norberto Ortega Centeno.

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

CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE BISFOSFONATOS EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, et al. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9; 547-552.

Los bisfosfonatos (BF) son un grupo de fármacos utilizados ampliamente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticosteroides. Fármacos que, por otra parte son una de las principales herramientas en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (EA) que, como sabemos, afectan con especial predilección a mujeres. Se ha sugerido, no obstante, que los BF deben evitarse durante y previamente al embarazo, puesto que se acumulan en el hueso desde el que son liberados durante periodos prolongados de tiempo y, además, son capaces de atravesar la placenta y actuar sobre el metabolismo óseo del feto. En el presente artículo los autores hacen una revisión de la seguridad y los riesgos asociados con el consumo de BF en las mujeres premenopáusicas. En primer lugar hacen una revisión de los diferentes escenarios de uso de corticoides en las EA. En cuanto al manejo de osteoporosis nos recuerdan que, según las recomendaciones de la ACR, se deben usar BF si se inicia un tratamiento con CS en dosis mayor a 5 mg/d durante más de tres meses y,

en pacientes con tratamiento establecido, si hay OTP en la DXA o fracturas por fragilidad; que según las del EULAR, en mujeres premenopáusicas se deben indicar siempre en caso de usar dosis de prednisona >15 mg/d y, si la dosis está entre 7,5 y 15 mg/d, solo si existen otros factores de riesgo (baja masa ósea o bajo peso); y que según las guías canadienses los BF deben evitarse si se prevé un ulterior embarazo. A continuación revisan los posibles efectos adversos de los BF: reacción tipo gripal, hipocalcemia, insuficiencia renal y osteonecrosis de mandíbula, sobre todo con la administración intravenosa en grandes dosis, esofagitis, discrasias sanguíneas, uveítis, epiescleritis y dolor ocular. Con posterioridad repasan aspectos farmacocinéticos de los BP. Nos recuerdan que su vida media en hueso es de años, que tienen especial afinidad por el hueso más activo metabólicamente hablando y que, por su bajo peso molecular, son capaces de atravesar la placenta y aparecer en la leche materna. Un paso siguiente es el análisis de los potenciales efectos negativos durante el embarazo y lactancia, incluyendo una búsqueda bibliográfica de la literatura, que resultó poco extensa y con pocas evidencias sobre las posibles alteraciones en el feto, que se recogen en una tabla exhaustiva, y la experiencia propia (hasta

un 20% de malformaciones). En cuanto al tiempo de interrupción del BF antes del embarazo se nos dice que podría ser de 1-2 años en caso de risedronato y más de 5 años en caso de alendronato y zoledronato.

COMENTARIO

Con frecuencia utilizamos los BF en mujeres premenopáusicas sin tener en cuenta este aspecto tan interesante. Aparte de hacer una revisión de los conocimientos actuales sobre el tema, los autores nos dan unas recomendaciones: evitar los BF si es posible en este grupo de pacientes y, en caso de usarlos, indicar anticonceptivos y retrasar un posible embarazo. En el caso del risedronato al menos durante 1 año.

¿PUEDEN PREDECIR LOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO LA RESPUESTA DE LA MASA ÓSEA AL TRATAMIENTO CON TERIPARATIDA O ALENDRONATO?

Burshell AL, Möricke R, Correa-Rotter R, et al. *Bone* 2010; 46: 935-939.

En los últimos años se viene insistiendo en la utilidad de los marcadores óseos para predecir la respuesta ósea a los diferentes tratamientos de la osteoporosis (OP). De esta forma, un descenso de los marcadores de

resorción en las terapias antirresortivas, o un incremento de los marcadores de formación en las terapias anabólicas, se han relacionado con mejoría de la densidad mineral ósea (DMO) e, incluso, con una disminución en la tasa de fracturas. El tratamiento de la osteoporosis corticoidea (OC), con alendronato o análogos de la PTH se acompaña de una mejoría de la masa ósea (MO) y una disminución de la tasas de fracturas. Pero esa mejoría global no implica una mejoría individualizada. La hipótesis de los investigadores fue que la medición de marcadores de remodelado, tanto basales, como de forma evolutiva, podría ayudar a identificar a los pacientes con mejor/peor respuesta al tratamiento. Para ello estudiaron un total de 157 pacientes (tanto hombres como mujer pre y postmenopáusicas) con OP inducida por glucocorticosteroides (GC) (prednisona en dosis ≥ 5 mg/d durante ≥ 3 meses con un T-score en CL o CF $-2,0$ o $-1,0$ si se acompañaba de una fractura por fragilidad durante el tratamiento con GC), 80 tratados con teriparatida (20 $\mu\text{g}/\text{d}$) y 77 con

alendronato (10 mg/d). La variable dependiente fue la evolución de la masa ósea en 18 meses. Las variables independientes fueron los niveles de propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP), propéptido C-terminal del colágeno tipo I (PICP), fosfatasa alcalina ósea (ostase), telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX). En conjunto, la ganancia de MO fue mayor en el grupo tratado con teriparatida a los 12 y 18 meses. La evolución de los marcadores óseos fue inversa en ambos grupos de pacientes, como se corresponde con los dos mecanismos de actuación de los fármacos. En el grupo de teriparatida, no hubo correlación entre el incremento de masa ósea en columna lumbar (CL) o cuello de fémur (CF) y los marcadores de remodelado basales, pero sí con el incremento de PINP al mes y a los 6 meses. En el grupo de alendronato se observó una correlación positiva entre el aumento de masa ósea en CF y el incremento de marcadores basales, y una correlación inversa con los cambios en PINP y CTX al mes y a los 6 meses. En este

grupo también se observó una correlación entre la ganancia de masa ósea en CL y los cambios de CTX al mes. Los aumentos de la masa ósea fueron independientes del remodelado óseo basal en el grupo de la teriparatida y dependientes en el grupo de alendronato.

COMENTARIO

Aunque el uso de los marcadores de remodelado no se suelen usar en la práctica clínica en el manejo de la OP inducida por GC, el presente estudio nos sugiere que nos podrían ayudar a elegir el tratamiento. Aquellos pacientes con marcadores de remodelado elevados inicialmente podrían ser los ideales para tratarse con alendronato. Por el contrario, aquellos con marcadores dentro de la normalidad podrían ser los subsidiarios de recibir teriparatida. Por otra parte, en aquellos que recibieran este tratamiento, el ascenso precoz del PINP podría predecir un mayor incremento de la MO, mientras que en los tratados con alendronato una mayor respuesta se vería en aquellos con mayor descenso de CTX y PINP.

PRÓXIMOS EVENTOS



V Congreso AADEA
Febrero 2011
Jaén



V Curso de Residentes
Noviembre 2011
Málaga