



Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas

Editor: Prof. Eduardo Fernández-Cruz

*Jefe del Servicio de Inmunología Clínica,
Director de la Unidad de Inmunología Clínica,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid.
Profesor del Departamento de Microbiología I e Inmunología,
Universidad Complutense de Madrid.
Presidente de la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de
Madrid (SICAM)*

Equipo editorial

Eduardo Fernández-Cruz

*Jefe del Servicio de Inmunología Clínica,
Director de la Unidad de Inmunología Clínica,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid.
Profesor del Departamento de Microbiología I e Inmunología,
Universidad Complutense de Madrid.
Presidente de la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid (SICAM)*

Dirección electrónica: efernandezc.hgugm@salud.madrid.org

Juan José Rodríguez Molina

*Coordinador de Calidad,
Laboratorio de Diagnóstico Clínico,
Servicio de Inmunología Clínica, HGUGM, Madrid.
Vocal de la SICAM*

Julia Sequí Navarro

*Jefe de Sección, Servicio de Inmunología,
Hospital Carlos III, Madrid.
Vicepresidente, SICAM*

Carmen Rodríguez-Sainz

*Titulado Superior Especialista Responsable del
Laboratorio de Diagnóstico de Inmunogenética Molecular Clínica,
Servicio de Inmunología Clínica, HGUGM, Madrid,
Miembro de la SICAM*

Producción editorial

Letramédica SCP

Pau Claris, 105
08009 Barcelona
E-mail: 19515psh@comb.cat

Coordinación editorial

Dr. Pablo Stajnsznajder
Dr. Adolfo Cassan

Diseño y maquetación

Carmen Pont

ISBN: XXXXXX.

Depósito Legal: B-17182-2011

Sumario

Prólogo <i>Eduardo Fernández-Cruz</i>	5
Avances en las terapias biológicas con inmunoglobulinas intravenosas en las patologías de base inmunológica <i>Eduardo Fernández-Cruz, Silvia Sánchez-Ramón, Raquel García, Juana Gil, Javier Carbone, Esther Durán, Santiago Osorio, Carmen Rodríguez-Sainz y Diana Alecsandru</i>	7
Mutaciones en el receptor de IL-10 como causa de la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano <i>Bodo Grimbacher</i>	11
Individualización de los fenotipos clínicos y terapia con inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencia variable común <i>Helen Chapel</i>	21
En busca de biomarcadores clínicamente relevantes en la inmunodeficiencia variable común <i>Charlotte Cunningham-Rundles</i>	31
Inmunomodulación en pacientes con síndrome antifosfolípídico catastrófico <i>Ricard Cervera</i>	39
Inmunomodulación postrasplante cardíaco: importancia en la prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas <i>Javier Carbone, Elizabeth Sarmiento, Eduardo Fernández-Cruz</i>	45
Inmunomodulación en la dermatopolimiositis <i>Francisco Javier López Longo</i>	53

Inmunomodulación en los fallos de implantación tras fertilización <i>in vitro</i> asociada a expansión de linfocitos NK <i>Silvia Sánchez-Ramón, Áurea García-Segovia, Manuela Moraru, Javier Carbone, Diana Alecsandru, Juana Gil, Margarita Rodríguez-Mahou, Bárbara Alonso, Ángel Aguarón, Virginia Ortega, José Luis Vicario, Pedro Caballero y Eduardo Fernández-Cruz</i>	59
Inmunomodulación en las uveítis recurrentes mediadas inmunológicamente <i>José María García Ruiz de Morales</i>	65
Inmunomodulación con inmunoglobulinas al 10% en enfermedades neuromusculares <i>José Luis Muñoz Blanco</i>	71
Guía de las indicaciones del uso terapéutico de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) <i>Eduardo Fernández-Cruz, Silvia Sánchez-Ramón, Raquel García, Juana Gil, Javier Carbone, Esther Durán, Santiago Osorio, Carmen Rodríguez-Sainz y Diana Alecsandru</i>	79

Prólogo

Eduardo Fernández-Cruz

*Jefe del Servicio de Inmunología Clínica,
Director de la Unidad de Inmunología Clínica,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Presidente de la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid*

En esta obra se ofrece una actualización sobre un amplio abanico de enfermedades en el campo de la inmunología clínica que han sido objeto de debate por parte de un grupo de expertos de reconocido prestigio, tanto en nuestro país como en el ámbito internacional. Este debate tuvo lugar en la 2ª Reunión Anual de la Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid (SICAM), celebrada en octubre de 2010 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid.

El primer capítulo de la obra corresponde a una introducción a las terapias biológicas con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), con los oportunos comentarios sobre su utilidad y su aplicación en las diversas enfermedades de base inmunológica. Este capítulo se complementa y enriquece con un anexo en forma de tablas que se ha incorporado al final de la obra y que puede utilizarse a modo de guía para la administración de IGIV como terapia de reconstitución y/o de inmunomodulación en inmunodeficiencias primarias y secundarias, así como en patologías crónicas inflamatorias de diversa etiología. Esta guía ha sido elaborada conjuntamente por la Unidad de Inmunología Clínica y el Servicio de Farmacia del HGUGM, donde su uso ya está protocolarizado.

Los artículos troncales contemplan los aspectos más avanzados del diagnóstico clínico y terapéutico de un relevante grupo de patologías inmunológicas, y son fruto de un intenso trabajo de investigación, así como de una rigurosa revisión y puesta al día por parte de los respectivos autores.

Estoy convencido de que esta obra será de interés para un grupo amplio de especialistas que diagnostican y tratan las diversas patologías con componente inmunológico, entre ellos hematólogos, neurólogos, reumatólogos, ginecólogos, oftalmólogos, neumó-

logos, infectólogos, especialistas en trasplantes de órganos, internistas, pediatras y, por supuesto, inmunólogos clínicos.

En este sentido, quiero significar aquí la importancia de iniciativas que, como las Reuniones anuales de la SICAM, propician un foro adecuado de encuentros entre especialistas expertos nacionales e internacionales y promueven el debate científico, el consenso y el progreso en un área médica emergente –la inmunología clínica–, que resulta de crucial interés tanto para el diagnóstico como para el manejo clínico, el tratamiento y la prevención en los pacientes con enfermedades del sistema inmunológico. Por todo ello, expreso mi sincero agradecimiento a la SICAM –en particular a su Junta Directiva y al Comité Organizador–, al Hospital General Universitario Gregorio Marañón y al Servicio de Inmunología Clínica.

También deseo expresar nuestro profundo agradecimiento a Grifols, por el patrocinio de esta importante publicación, y a Letramédica, por el excelente trabajo editorial realizado.

Avances en las terapias biológicas con inmunoglobulinas intravenosas en las patologías de base inmunológica

Eduardo Fernández-Cruz^a, Silvia Sánchez-Ramón^a, Raquel García^b, Juana Gil^a, Javier Carbone^a, Esther Durán^b, Santiago Osorio^c, Carmen Rodríguez Sainz^a y Diana Alecsandru^a

^aServicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM); ^bServicio de Farmacia, HGUGM; ^cServicio de Hematología, HGUGM, Madrid

Terapias biológicas con inmunoglobulinas humanas intravenosas (IGIV)

Los preparados de inmunoglobulinas de administración intravenosa (IGIV) contienen anticuerpos producidos en individuos sanos y poseen especificidades diversas frente a un amplio espectro de organismos patógenos, por lo que son útiles como terapia de reconstitución en un amplio rango de inmunodeficiencias primarias y secundarias. Actualmente, las IGIV no sólo representan la terapia estándar para la mayoría de las deficiencias de anticuerpos, sino que, además, desde el descubrimiento de sus propiedades inmunomoduladoras, se están usando extensamente y de forma progresiva en una gran variedad de enfermedades autoinmunes y patologías inflamatorias crónicas¹⁻⁴. Sin embargo, su beneficio real es muy variable, existiendo diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación en el uso terapéutico de las IGIV para cada patología. Por otra parte, en las diferentes situaciones clínicas, las IGIV se usan a dosis distintas, es decir, mientras que en los pacientes con inmunodeficiencias administramos dosis sustitutivas de IGIV, en los pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias utilizamos dosis altas de IGIV. En este sentido, hoy día sabemos que la individualización de los fenotipos clínicos de los pacientes es crucial para determinar la dosis y el tiempo de duración del tratamiento, y que de ello depende el éxito de la respuesta a la terapia con IGIV⁵.

Los concentrados de inmunoglobulinas policlonales humanas contienen principalmente inmunoglobulina G (IgG). El concentrado de gammaglobulinas humanas se produce a partir de *pools* de plasma obtenidos de donantes de sangre o de plasmaféresis. El producto obtenido puede contener –además de inmunoglobulinas– sodio, maltosa, albúmina, polietilenglicol, D-manitol, D-sorbitol, sacarosa, glucosa o prolina. Actualmente, en la preparación, aislamiento y purificación de estos productos se utilizan distintos procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus y otros patógenos que inclu-

yen tratamientos con solvente/detergente, incubación ácida, pasteurización, filtración y precipitación/cromatografía, lo cual ha aumentado significativamente la seguridad de estos hemoderivados.

Existen soluciones de IGIV que, dependiendo del producto, tienen diferentes concentraciones finales de IgG (varían entre el 3, 5, 6, 10 y el 12%), así como diferentes velocidades de infusión. Además, estos concentrados presentan también un perfil diferencial atendiendo a la concentración de dímeros de IgG y agregados, prolina, hidratos de carbono y sodio. Así, la osmolaridad de las soluciones de IGIV varía entre 253 y 1.250 mOsm/l. El contenido en inmunoglobulina A (IgA), que es marginal, oscila entre < 0,4 y 720 µg/ml. Este diferente perfil de los diversos preparados de IGIV puede permitir su uso individualizado en pacientes que presentan situaciones clínicas específicas.

Recientemente, en la Unidad de Inmunología Clínica, y con la colaboración del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), hemos acometido una revisión completa sobre el uso de IGIV en diferentes patologías realizado durante los últimos años, con el propósito de desarrollar un documento que pudiera servir de guía terapéutica, dentro del ámbito hospitalario y de la práctica clínica, para la administración de IGIV como terapia de reconstitución y/o de inmunomodulación en inmunodeficiencias primarias y secundarias, así como en patologías autoinmunes e inflamatorias crónicas de diversa etiología. Se han analizado, entre otras, las revisiones sobre los usos de IGIV realizadas por la Agencia Europea de Evaluación de Fármacos para Uso Humano (EMA), la International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies y el Comité de Inmunodeficiencias Primarias de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, así como estudios de investigación aleatorizados controlados e informes de expertos y/o comités de autoridades reconocidas con experiencia clínica. Todo ello se ha evaluado según los criterios del *Manual para la adaptación de guías clínicas y la elaboración de protocolos y guías clínicas* de la Comisión de Protocolos del HGUGM.

En la guía—expuesta en el Anexo—se incluye una clasificación basada en la evidencia clínica y el criterio de autorización de la EMA (ficha técnica) que comprende las indicaciones autorizadas por dicha entidad para el tratamiento con IGIV de inmunodeficiencias primarias y otras patologías de base inmunológica. En esta clasificación se han estratificado las indicaciones de IGIV atendiendo al beneficio obtenido según el Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación definidos en base al tipo de diseño de los estudios existentes. En este sentido, se han establecido tres criterios fundamentales: 1) *beneficio demostrado*, suficientemente avalado por la bibliografía científica y por los Comités de Expertos; 2) *beneficio probable*, avalado por la bibliografía científica y por los Comités de Expertos, y 3) *beneficio improbable*, avalado por la bibliografía científica y por los Comités de Expertos (Anexo, Tablas 1 y 2).

La estratificación de las indicaciones de uso de las IGIV que hemos establecido permite hacer una utilización más racional del medicamento en aquellos pacientes en los que realmente se ha objetivado un beneficio clínico demostrado o probable (Anexo, Tablas

3A-3B, 4A y 5A-5B). Podemos afirmar que actualmente, en la práctica clínica, el ámbito de aplicación de las IGIV va mucho más allá de las indicaciones autorizadas por la EMA, pues existen al menos 50 usos no contemplados en ficha técnica (*off-label*) con diferentes grados de beneficio clínico (Tablas 5A, 5B y 5C).

La gran variedad en los niveles de evidencia científica sobre el beneficio clínico de las IGIV, el alto coste del tratamiento, los efectos adversos y los potenciales riesgos asociados a su administración, así como los problemas puntuales de desabastecimiento de plasma, hacen altamente recomendable la elaboración de un protocolo o guía para el uso terapéutico adecuado de las IGIV.

Terapia biológica con IGIV y anticuerpos monoclonales

Las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales van dirigidas específicamente contra células y moléculas que participan en las respuestas inflamatorias, y representan, en la actualidad, una opción terapéutica para un gran número de enfermedades de base inmunológica y patologías inflamatorias crónicas⁶. Aunque en la etiología de estas enfermedades están implicados diversos mecanismos, los avances en la investigación molecular han puesto de manifiesto que la disregulación de las citocinas proinflamatorias desempeña un papel muy relevante en estos procesos. Las citocinas son mediadores solubles, reguladores y efectores que se producen por la activación de las células del sistema inmunológico, tienen efectos sobre múltiples dianas biológicas y pueden interaccionar con otros sistemas del organismo. La alteración persistente en la producción incrementada de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y las interleucinas (IL) 1 y 6, puede llevar a una condición inflamatoria crónica^{7,8} que produce una patología crónica sistémica autoinmune o inflamatoria. Por otra parte, los linfocitos B tienen un papel muy importante en la producción de anticuerpos y desempeñan múltiples funciones dentro del sistema inmunológico, incluyendo la activación de los linfocitos T, la síntesis de citocinas y el mantenimiento de la tolerancia⁹. En las enfermedades crónicas sistémicas autoinmunes e inflamatorias, la pérdida de la tolerancia genera una producción inapropiada de autoanticuerpos y constituye uno de los mecanismos patogénicos más importantes, por lo que la depleción de linfocitos B con anticuerpos monoclonales, como el anti-CD20, se ha convertido en una estrategia muy utilizada en la actualidad en el tratamiento de ciertas patologías inflamatorias crónicas^{10,11}.

Las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales en las enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas incluyen todos aquellos fármacos que actúan contra dianas específicas implicadas en los mecanismos patogénicos que conducen a la inflamación y a la lesión tisular y/o articular. Hasta 2011, y en base a la evidencia clínica obtenida en estudios recientes que han demostrado su eficacia como tratamientos alternativos y/o complementarios¹², la EMA aprobó una serie de anticuerpos monoclonales, entre los que se encuentran los anti-TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab), los anti-CD20 (rituximab), los anti-CD2 (alefacept), las proteínas de fusión (abatacept), los anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) (omalizumab) y los antagonistas del receptor humano de la IL-1 (anakinra).

La lista de indicaciones de uso compasivo (*off-label*) de estas moléculas aumenta constantemente, abarcando un amplio espectro de patologías en las que podrían proporcionar un beneficio clínico, aunque con diversos Niveles de Evidencia y, en ocasiones, no suficientemente avalado por la literatura científica¹³⁻¹⁴.

Debido a sus propiedades inmunomoduladoras selectivas, estos nuevos fármacos han representado una mejoría sustancial en los tratamientos disponibles para las patologías sistémicas inflamatorias crónicas de base inmunológica, demostrando una mayor eficacia y rapidez de acción, ya sea en régimen de monoterapia o bien en terapia combinada con IGIV y/o con inmunosupresores, permitiendo además reducir dosis o sustituir fármacos que se han asociado a una mayor incidencia de efectos adversos en terapia crónica. Sin embargo, aparecen nuevos datos en la literatura científica y en la práctica clínica que nos sugieren que la tolerabilidad y complicaciones clínicas graves a largo plazo de los anticuerpos monoclonales constituyen una incógnita que todavía queda por clarificar.

..... REFERENCIAS

1. Fernandez-Cruz E, Alecsandru D, Ramon SS. Mechanisms of action of immune globulin. *Clin Exp Immunol* 2009;157:1-2.
 2. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2011;164(Suppl 2):16-9.
 3. Kavery SV, Maddur MS, Hegde P, et al. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2011;164(Suppl 2):2-5.
 4. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:349-59.
 5. Chapel H. Individualización de los fenotipos clínicos y terapia con inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencia variable común. En: Avances en inmunomodulación de las patologías inmunológicas. Fernández-Cruz E (Ed). Letramédica 2011, pp 25-34.
 6. Fernandez-Cruz E, Alecsandru D, Rodriguez-Sainz C. Introduction to biological drugs. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:2-6.
 7. Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 1995;101:428-35.
 8. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002;2:37-45.
 9. Youinou P, Hillion S, et al. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5:215-21.
 10. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
 11. Prajapati V, Mydlarski PR. Rituximab: a B-cell depletion therapy for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett* 2007;12:6-9.
 12. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1):i2-36.
 13. Graves J E, Nunley K, et al. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:e55-79.
 14. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* 2007;83:251-60.
-

Mutaciones en el receptor de IL-10 como causa de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano

Prof. Bodo Grimbacher

*Department of Immunology and Molecular Pathology,
Royal Free Hospital & University College, Londres, Reino Unido*

Al abordar la enfermedad inflamatoria intestinal, lo primero que hay que dilucidar es si se trata de una inmunodeficiencia o más bien de un síndrome de disregulación inmunitaria de etiología compleja en la que participan factores genéticos y ambientales¹⁻⁵. En este sentido, resulta de utilidad analizar los estudios que hemos efectuado sobre el papel de la interleucina 10 (IL-10) en la causa de esta enfermedad cuando se inicia en las primeras etapas de la vida.

En los adultos, las dos formas principales de enfermedad inflamatoria intestinal corresponden a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa: en ambos casos hay una inflamación del intestino, pero en el primero la inflamación evoluciona de forma discontinua, mientras que en el segundo es continua^{1,6}. Sin embargo, en los niños no ocurre exactamente así, pues muchos presentan una colitis indeterminada, con algunas características de enfermedad de Crohn y otras de colitis ulcerosa. En muchos casos pediátricos, por lo tanto, no es fácil discriminar cuál de estas entidades tiene realmente el paciente, por lo que hay que clasificarlas como «enfermedad compleja del tracto gastrointestinal»⁶⁻¹⁰.

Para exponer las investigaciones realizadas por nuestro equipo y las correspondientes conclusiones, presentaremos dos casos clínicos muy reveladores^{11,12}.

CASO CLÍNICO 1

El primer caso corresponde a una familia consanguínea de ascendencia turca que vive en Alemania y en la que algunos miembros presentan una colitis grave de inicio temprano, es decir, diagnosticada durante el primer año de vida. El primer hijo, nacido en 1998, tenía unos 10 años cuando estudiamos su genética, y de ellos, probablemente había pasado seis o siete en el hospital. Así pues, tenía una forma muy grave de colitis.

También una hermana, dos años menor, está afectada por esta forma grave de colitis¹¹. En cambio, otros dos hermanos están libres de la enfermedad. Por lo tanto, se trata de una familia consanguínea de ascendencia turca con dos descendientes afectados y dos sanos.

El niño afectado tuvo una forma de inicio grave. Durante los primeros 12 meses de vida desarrolló una colitis tan grave que no sólo requirió la extirpación del colon, sino que también acabó provocando la formación de unas importantes fístulas anales. En la endoscopia se pudo apreciar una inflamación florida, con formación de estenosis, ulceración y cicatrización, y la histología reveló el tipo de inflamación de Crohn, con afectación discontinua del colon y preservación de la mayor parte del intestino delgado. La afectación era tan grave que no se pudo recurrir a la administración de inmunosupresores. Se instauró una terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) que tuvo una cierta respuesta, aunque insuficiente para lograr la remisión de la enfermedad.

Nuestro grupo estaba interesado en estudiar la genética de esta familia porque, al tratarse de una familia consanguínea, obviamente hay evidencia sólida de que tiene que existir una cierta influencia genética. En nuestro laboratorio utilizamos análisis de ligamiento para determinar posicionalmente el defecto genético y clonarlo. Comprobamos que los dos individuos afectados presentaban una serie de alelos idénticos en el cromosoma 21, es decir, eran homocigóticos para estos marcadores polimórficos, mientras que los hermanos sanos eran heterocigóticos para los mismos, lo que es indicativo de un rasgo autosómico recesivo en la familia. Por otra parte, los individuos afectados no sólo presentaban homocigosidad en el cromosoma 21, sino también en otras regiones de los cromosomas 2 y 7. En el estudio genético hemos comprobado que, por fortuna, en esta familia el poder de ligamiento asciende a tan sólo 1,6, básicamente porque las regiones de homocigosidad son pocas y porque el número de genes implicados en las regiones estudiadas es más bien pequeño. Además, el estudio genético puso de manifiesto que el gen mutado en esta familia corresponde al de la cadena beta del receptor de IL-10.

Papel de la IL-10 y del receptor de IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que suprime la secreción de muchas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la IL-1 y la IL-6, y que además regula a la baja la activación de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y miembros de la familia B7^{13, 14}. Sin embargo, en esta familia el gen mutado no es el que codifica la IL-10, sino el del receptor de IL-10.

El receptor de IL-10 es un complejo heteromérico compuesto por cuatro cadenas, dos de ellas correspondientes a un ligando de unión a la subunidad alfa de la citocina, conocido como IL-10R-alfa o IL-10R1, y las otras dos a la subunidad accesoria beta responsable de la señal de transducción, IL-10R-beta o IL-10R2¹⁵. La subunidad IL-10R1 es específica para la citocina IL-10 y es expresada por diversas células hematopoyéticas, mientras que la subunidad IL-10R2 es ampliamente expresada de manera compartida para diversas citocinas, además de IL-10, como son los casos de la IL-22, la IL-26, la proteína del interferón (IFN) lambda, la IL-28A, la IL-28B y la IL-29¹⁶.

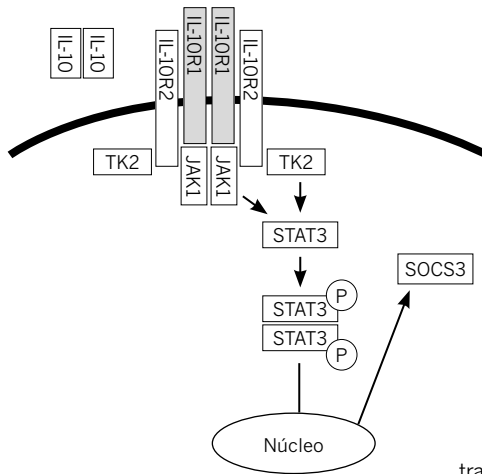
En esta familia, el gen mutado correspondía al que codifica la cadena beta (R2), responsable de la transducción de la señal, y no a la cadena alfa (R1), que fija la IL-10. Cabe tener presente que la IL-10 forma dímeros: en un primer paso, los dímeros se fijan a la cadena alfa, y luego actúan sobre la cadena beta, tras lo que se inicia la transducción de la señal. Un hecho importante es que esta cadena beta del receptor de IL-10 interviene en la vía de señalización de diferentes citocinas. Así pues, se supone que en esta familia no sólo está alterada la señalización de la IL-10, sino también la de las otras citocinas citadas¹⁷.

Cuando la IL-10 se fija al receptor, se inicia una vía de señalización en la que participan la tirosina cinasa 2 (TK2), la cinasa Janus 1 (JAK1), y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), que penetra en el núcleo e inicia la transcripción. Como resultado del proceso, se produce el supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS3), que, como veremos, desempeña un papel importante¹⁸⁻²² (Figura 1).

Puesto que la cadena beta del receptor de IL-10 corresponde a la región del ligamiento, decidimos llevar a cabo en esta familia la detección de mutaciones, lo que nos permitió

FIGURA 1

Proceso de producción del supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS3)



Cuando la IL-10 se fija al receptor, se inicia una vía de señalización en la que participan la tirosina cinasa 2 (TK2), la cinasa Janus 1 (JAK1) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), que penetra en el núcleo e inicia la transcripción. Como resultado, se produce el supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS3).

descubrir que los padres y los hermanos sanos presentaban una mutación puntual heterocigótica (W159X), mientras que los dos pacientes afectados eran homocigóticos para esta mutación. Así pues, se deduce que el estado heterocigótico para esta mutación no tiene ningún efecto, es decir, basta con tener una sola copia sana para que la actividad del receptor de IL-10 se desarrolle correctamente, mientras que cuando la mutación está presente en las dos copias –constituyendo un codón de terminación en ambos alelos–, se produce la enfermedad. De hecho, la mutación en estado homocigótico codifica un receptor de IL-10 con la cadena beta defectuosa que anula la transcripción en el medio de la proteína.

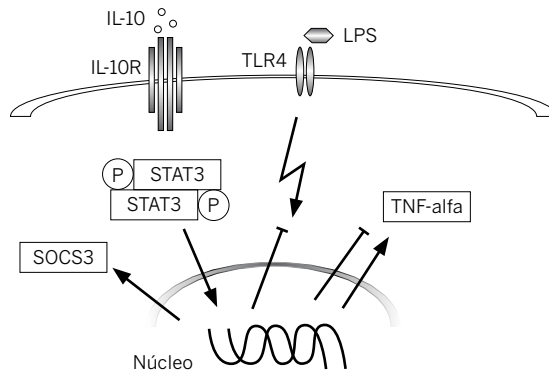
Lo mencionado anteriormente provoca una ausencia de la cadena beta del receptor de IL-10 en la superficie celular. Al practicar una tinción de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con un anticuerpo policlonal para la cadena beta del receptor de IL-10, se observa que en los controles sanos estas células expresan la cadena beta del receptor de IL-10, pero en los pacientes, en cambio, su expresión es nula. Por lo tanto, el codón de terminación correspondiente a la mutación determina la ausencia completa de la cadena beta del receptor de IL-10 en la superficie celular.

Para comprender lo que ocurre en casos como éste, resulta ilustrativo poner como ejemplo un experimento que realizamos en nuestro laboratorio y que consiste en estudiar el efecto de un potente agente proinflamatorio, el lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana externa de bacterias. El LPS se une en la superficie celular al receptor tipo Toll 4 (TLR4), generando una señal que inicia una respuesta proinflamatoria muy intensa mediante la cual monocitos y macrófagos empiezan a segregar TNF-alfa. Pues bien: la presencia de SOCS3, cuya transcripción resulta estimulada por la vía de señalización de la IL-10, como se comentó anteriormente, bloquea la respuesta proinflamatoria de TNF iniciada por LPS (Figura 2). Así pues, si en un cultivo de células se añade LPS, se produce TNF; pero si también se añade IL-10, se bloquea la producción de TNF.

Dado que las células de los pacientes carecen del receptor de IL-10 normal, cuando se hace el experimento anterior con estas células, al no producirse la fosforilación de STAT3, tampoco se produce la expresión de SOCS3, y entonces no puede bloquearse la producción de TNF propiciada por LPS. Esto se ha demostrado mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando PBMC para determinar la producción de SOCS3: ante una estimulación con IL-10, las células de los controles sanos presentan una expresión notable de SOCS3, pero, en cambio, las células de los pacientes no producen SOCS3. Asimismo, en un paso experimental más avanzado, esta vez funcional, se obtiene un resultado equivalente: al cultivar PBMC de individuos sanos de control y de pacientes, se observa que, tras estimular con LPS, tanto las células de los individuos sanos como las de los afectados producen cantidades incrementadas de TNF; en cambio, si previamente a dicha estimulación se añade al cultivo IL-10, las células de los controles sanos ya no producen TNF, mientras que la de los pacientes sí. Como las células de los pacientes carecen del receptor de IL-10 normal, no pueden impedir la respuesta proinflamatoria.

FIGURA 2

La presencia de supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS3) bloquea la respuesta proinflamatoria del TNF iniciada por lipopolisacárido



STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3.

El lipopolisacárido (LPS) se une en la superficie celular al receptor tipo Toll 4 (TLR4), generando una señal que inicia una respuesta proinflamatoria muy intensa mediante la cual monocitos y macrófagos empiezan a segregar factor de necrosis tisular (TNF) alfa. Sin embargo, la presencia de SOCS3, cuya transcripción resulta estimulada por la vía de señalización de la IL-10, bloquea la respuesta proinflamatoria de TNF iniciada por LPS.

Lo que ocurre con el TNF-alfa también se observa en relación con otras citocinas proinflamatorias, como sucede, por poner dos ejemplos, con la IL-6 o con la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP)-1beta. Es por esta razón que, debido al defecto en el receptor de IL-10, los pacientes no pueden evitar las respuestas inflamatorias que ocurren en las células intestinales incluso cuando son tratados con un agente anti-TNF.

Una vez determinadas las consecuencias que tiene la ausencia de la cadena beta del receptor de IL-10 normal, nos propusimos verificar y confirmar que éste fuera el único defecto presente en la familia consanguínea en estudio. Para ello, a partir de un paciente sano, procedimos a la transducción del segmento del gen afectado mediante un vector y reconstituimos en células del paciente el gen defectuoso con la porción correspondiente a la cadena beta del receptor sano. Merced a este procedimiento se restauró la función de la IL-10 y pudimos comprobar que en las células tratadas volvía a producirse la fosforilación de STAT3 y todas las reacciones subsiguientes. De esta manera, pudimos demostrar que en la familia consanguínea que estábamos estudiando sólo existe una única mutación involucrada en la enfermedad, la correspondiente a la cadena beta del receptor de IL-10. Lo más importante es que si se pudiera reparar el defecto, sería posible solucionar el problema y librar al afectado de su grave enfermedad.

Precisamente, eso es lo que se pretendió hacer en un siguiente paso. En concreto, sometimos al paciente a un trasplante de médula ósea con células madre hematopoyéticas procedentes de uno de sus hermanos, heterocigótico para el defecto genético en cuestión pero sano. Y el resultado fue espectacular: al cabo de unas semanas, las fístulas del paciente, resistentes al tratamiento durante muchos años, habían cicatrizado. Por supuesto, el régimen terapéutico de acondicionamiento para el trasplante también pudo haber tenido su papel en la supresión de la inflamación. Cabe destacar que el paciente se sigue encontrando bien cuando ya han pasado más de tres años: no hay duda de que las células trasplantadas han seguido su camino desde la médula ósea hasta el intestino y ahora son capaces de suprimir la respuesta proinflamatoria.

Conclusiones del caso 1

- La colitis de inicio temprano puede ser causada por mutaciones en la cadena beta del receptor de IL-10.
- La colitis de inicio temprano puede ser un rasgo mendeliano autosómico recesivo.
- La colitis de inicio temprano puede mejorar significativamente con un trasplante de médula ósea (células madre).
- La patología de la enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por una hiperinflamación debida a la falta del efecto amortiguador de la señalización de IL-10.

CASO CLÍNICO 2

El siguiente caso corresponde a dos pacientes con colitis ulcerosa resistente al tratamiento y pertenecientes a familias no relacionadas entre sí, en esta ocasión de origen pakistaní. El primero de estos dos pacientes es una niña de cuatro años diagnosticada a los tres meses de edad –un inicio muy temprano–, con formación de fístulas recto-vaginales y perianales, lesiones esofágicas y retraso del crecimiento. En realidad, un fenotipo muy similar al de los pacientes con déficit del receptor de IL-10 que hemos presentado en el caso anterior. El segundo de los pacientes de este caso también presenta el mismo fenotipo: colitis grave, lesiones esofágicas y fracaso del tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF¹².

Partiendo de lo constatado en el caso anterior, procedimos a secuenciar las cadenas beta y alfa del receptor de IL-10, pero esta vez no detectamos ninguna mutación. Decidimos analizar el gen de la IL-10 en sí y detectamos en ambos pacientes una misma mutación en el exón 3, la mutación G113R, que determina un cambio de glicina por arginina en la posición 113. Dado que ambas familias, aun siendo pakistaníes, no se conocen entre sí y no puede constatarse un lazo de consanguinidad al menos durante las dos últimas generaciones, cabe pensar que el defecto genético procede de un fundador común.

El cambio de la glicina por la arginina, teniendo en cuenta que ambos aminoácidos son muy diferentes, da lugar a una modificación estructural importante en la molécula de IL-10, hasta tal punto que provoca un fallo funcional en la citocina, como pudimos comprobar experimentalmente. En efecto, tras transfectar bacterias con el gen defectuoso para que segregaran la IL-10 mutada, constatamos, mediante el experimento de

adición de LPS a un cultivo celular explicado anteriormente, que esta IL-10 anómala resulta incapaz de frenar la respuesta inflamatoria tal como lo hace la IL-10 normal.

Así pues, la mutación puntual del gen de la IL-10 que tienen los dos pacientes de este caso impide el efecto inmunosupresor de la citocina y provoca su fenotipo de colitis ulcerosa resistente al tratamiento. Según la información de que disponemos, éste es el primer caso constatado de una citocina realmente mutada, como expusieron Eric Glocker y Natalie Frede en un interesante artículo que hemos publicado recientemente¹².

Cabe preguntarse si también hay pacientes con mutaciones en la cadena alfa del receptor de IL-10. Y la respuesta es que sí, como ha demostrado el equipo de Christoph Klein, de Hannover, en un linaje consanguíneo turco¹¹. Este grupo también pudo demostrar que el defecto determinaba una fijación anómala de la IL-10 a su receptor, dado que la cadena alfa es responsable de la fijación de la citocina.

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES A PARTIR DE LA EXPERIENCIA CON AMBOS CASOS

- La colitis de inicio temprano puede estar causada por mutaciones en los genes de la IL-10 o bien de las cadena alfa o beta del receptor de IL-10.
- La función de la IL-10 es crucial para la homeostasis inmunitaria gastrointestinal.
- La vía de la IL-10 puede considerarse una diana terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- El fenotipo está limitado a la colitis, aunque cabe preguntarse si la IL-10 sólo es indispensable en el intestino.

Conviene recordar que hacia finales de la década de 1990 comenzó a utilizarse la IL-10 por vía subcutánea en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero su uso resultó limitado por los efectos colaterales, particularmente por el desarrollo de trombocitopenia. Probablemente, lo que hay que hacer es aumentar la concentración de IL-10 donde hace falta en estos pacientes. Si fuéramos capaces de lograr una concentración elevada de IL-10 en la mucosa intestinal, donde tiene lugar la hiperinflamación, podríamos obtener un mejor efecto del tratamiento con IL-10 en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Algunas compañías ya están investigando la obtención de bacterias con capacidad de sintetizar IL-10 pero que sólo comiencen a proliferar y a secretar esta citocina al llegar al intestino, tras haber superado el medio ácido gástrico²³.

Cabe señalar que, aunque el fenotipo de estos pacientes está limitado a la colitis, la IL-10 interviene en muchos otros trastornos que incluyen, tal y como se refleja cada vez más en la bibliografía, desde alteraciones de los linfocitos B hasta la encefalomielitis. En este sentido, conviene tener en cuenta que, al menos hasta los 10 años de edad – el mayor de los pacientes de nuestra cohorte tiene 10 años –, los niños afectados no presentan ninguno de estos otros fenómenos autoinmunes. Ello se debe a que los pacientes con mutaciones en la cadena beta del receptor de IL-10 y otras anomalías en la señalización de citocinas presentan un fenotipo algo distinto; por ejemplo, tienen

una colitis más completa, probablemente por la falta de señalización de IL-22, pero no padecen problemas como la artritis reumatoide de inicio juvenil, ni anomalías macroscópicas en el sistema nervioso central. Esto nos enseña mucho sobre la biología de la señalización de IL-10 en el ser humano.

Otra observación interesante es que, si se mantienen ratones *knock-out* para el receptor de IL-10 en un entorno exento de gérmenes –de tal modo que el intestino no esté expuesto a ninguna bacteria–, también permanecen sanos: no desarrollan colitis espontánea si no se somete el intestino a una provocación. En definitiva, esto nos lleva a concluir que la IL-10 es realmente importante en la homeostasis inmunitaria, muy en particular en la interacción entre el sistema inmunitario y la microbiota del intestino.

..... REFERENCIAS

1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
2. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:458-66.
3. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
4. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
5. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:1319-23.
6. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
7. Fried K, Vure E. A lethal autosomal recessive enterocolitis of early infancy. *Clin Genet* 1974;6:195-6.
8. Mégarbané A, Sayad R. Early lethal autosomal recessive enterocolitis: report of a second family. *Clin Genet* 2007;71:89-90.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
10. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
11. Glocker E, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 Receptor. *N Engl J Med* 2009;361(21):2033-45.
12. Glocker EO, Frede N, Perro M et al. Infant colitis –it's in the genes. *Lancet* 2010;376:1272.
13. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Ann Rev Immunol* 2001;19:683-765.
14. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991;146:3444-51.
15. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 2004;22:929-79.
16. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1108-11.
17. Donnelly RP, Sheikh F, Kotenko SV, Dickensheets H. The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain. *J Leukoc Biol* 2004;76:314-21.

18. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:563-73.
 19. Finbloom DS, Winestock KD. IL-10 induces tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J Immunol* 1995;155:1079-90.
 20. Kotenko SV, Krause CD, Izotova LS, et al. Identification and functional characterization of a second chain of the interleukin-10 receptor complex. *EMBO J* 1997;16:5894-903.
 21. Weber-Nordt RM, Riley JK, Greenlund AC, et al. Stat3 recruitment by two distinct ligand-induced, tyrosine-phosphorylated docking sites in the interleukin-10 receptor intracellular domain. *J Biol Chem* 1996; 271:27954-61.
 22. Williams L, Bradley L, Smith A, Foxwell B. Signal transducer and activator of transcription 3 is the dominant mediator of the anti-inflammatory effects of IL-10 in human macrophages. *J Immunol* 2004; 172:567-76.
 23. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:754-59.
-

Individualización de los fenotipos clínicos y terapia con inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencia variable común

Prof. Helen Chapel

*Department of Clinical Immunology,
Oxford Radcliffe Hospitals, Oxford, Reino Unido*

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es la forma más habitual de inmunodeficiencia primaria (IDP), por lo que es una de las mejores caracterizadas y conocidas por los inmunólogos clínicos. Aquí presentamos datos actualizados sobre su heterogeneidad y los criterios diagnósticos, sobre sus complicaciones clínicas, sobre la relación entre los fenotipos clínicos y las tasas de supervivencia, sobre la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas y los criterios para establecer sus respectivas dianas, y, por último, sobre la correlación entre las dosis y niveles de inmunoglobulinas y el desarrollo de infecciones, es decir, sobre la posibilidad de prevenir las infecciones mediante la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas¹.

Heterogeneidad de la inmunodeficiencia variable común y criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de la IDVC se establecieron hace 11 años y requerirían una revisión, aunque es muy probable que sigan siendo válidos. En cualquier caso, su heterogeneidad pone en evidencia que la IDVC sólo puede diagnosticarse por exclusión y que sus formas de presentación son muy variables^{2,3}.

Para realizar el diagnóstico de IDVC se requiere la presencia de todos los siguientes criterios: edad del paciente superior a 4 años; concentraciones séricas de IgG e IgA indetectables o reducidas (aunque, paradójicamente, en algunos casos se encuentran dentro de los límites normales); concentración sérica de IgM inferior a los rangos que corresponden según la edad; respuesta de IgG a las vacunaciones insuficiente; niveles de linfocitos B reducidos (aunque a veces pueden ser normales), y exclusión de deficiencia secundaria (por ejemplo, debida a una medicación). Como hemos avanzado, la heterogeneidad de estos criterios es evidente, pero la IDVC no es una entidad clínica en el sentido más estricto de la palabra, sino un trastorno que engloba varios procesos patológicos, y esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de hacer su diagnóstico.

Complicaciones clínicas de la inmunodeficiencia variable común

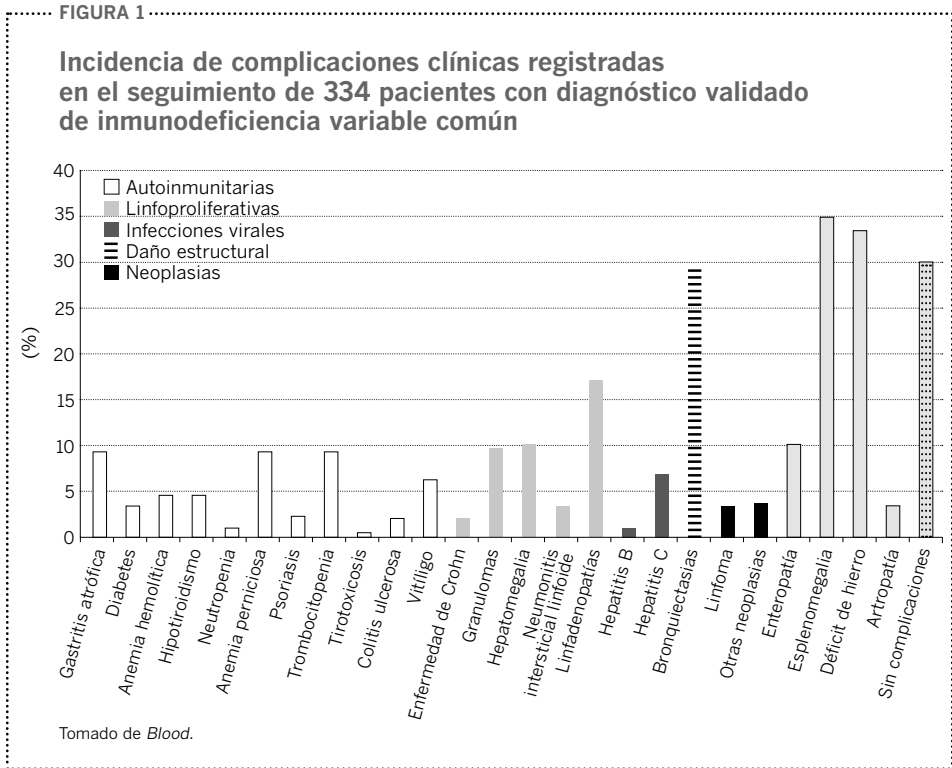
La IDVC puede generar un gran número de complicaciones, por diversos mecanismos. Hay trastornos asociados de patogénesis autoinmune, entre ellos gastritis atrófica, diabetes, anemia hemolítica, hipotiroidismo, neutropenia, anemia perniciosa, psoriasis, trombocitopenia, tirotoxicosis, colitis ulcerosa o vitíligo; de origen linfoproliferativo, como granulomas, neumonitis intersticial linfoide, linfadenopatías, enfermedad de Crohn o hepatomegalia; de causa viral, como hepatitis B y C; dependientes del daño tisular estructural, como bronquiectasias, y otros de tipo neoplásico, en particular linfomas. Pero además hay otras complicaciones bastante comunes que, de cara al fenotipo clínico, y por razones que comentaremos más adelante, no procede incluir en ninguno de los grupos antes mencionados. Nos referimos a la enteropatía, la esplenomegalia y el déficit de hierro –todas ellas, complicaciones muy frecuentes–, y también a la artropatía. Lógicamente, entre las complicaciones no se incluyen las infecciones recurrentes (*breakthrough*), puesto que forman parte de las manifestaciones clínicas propias de la IDVC.

En el año 1996 iniciamos el seguimiento de unos 500 pacientes con IDVC que eran atendidos en diversos centros de cuatro países europeos: Reino Unido, Suecia, Alemania y República Checa. Durante este trabajo se revalidaron los criterios diagnósticos en 334 pacientes, sobre los que, asimismo, se registraron las complicaciones clínicas y otros parámetros. Las complicaciones más destacables fueron esplenomegalia (30%), déficit de hierro (28%) y bronquiectasias (25%), pero lo más relevante fue que el 25% de los pacientes no tuvieron complicaciones de ningún tipo, más allá de las consabidas infecciones recurrentes⁴ (Figura 1).

Las diferencias en la incidencia de complicaciones constituyeron el primer indicio de que era posible clasificar a los pacientes con IDVC en dos o más grupos, lo cual resultaba indispensable para proceder a la individualización de fenotipos. Pero antes de entrar en el perfil fenotípico, interesa destacar que hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones entre los distintos centros que participaron en el seguimiento. Unas diferencias que resultaron particularmente relevantes en el propio hecho de que se hubieran presentado complicaciones o no. En concreto, el porcentaje de pacientes sin complicaciones fue del 46% en el centro de Estocolmo, del 43% en el de Gotemburgo, del 24% en el de Freiburg, del 12% en el de Oxford y del 5% en el de Brno.

Individualización de los fenotipos clínicos y grupos fenotípicos

A la hora de perfilar los grupos fenotípicos según las complicaciones clínicas, descartamos las bronquiectasias, porque eran secundarias a neumonitis, la esplenomegalia, porque era demasiado frecuente, y el déficit de hierro, porque no logramos incluirlo en ninguno de los grupos. Como resultado de este análisis logramos delinear cinco grupos fenotípicos en los pacientes con IDVC: 1) el de los que no presentaban ninguna complicación relacionada con la enfermedad, aunque sí podían tener bronquiectasias como consecuencia de la infección del intersticio pulmonar, y que denominaremos grupo fenotípico «sin complicaciones»; 2) el grupo fenotípico autoinmune; 3) el grupo feno-



típico linfoproliferativo; 4) el grupo fenotípico de enteropatía, y 5) el grupo fenotípico de neoplasia linfoide.

Esta propuesta de clasificación se basaba en las correlaciones existentes entre las complicaciones anteriormente referidas. Así, por ejemplo, los granulomas y la neumonitis intersticial linfoide mostraban una correlación extremadamente sólida, mientras que la enteropatía no se correlacionaba bien con ninguna otra complicación, excepto con el déficit de hierro –como había esperar–, y la hepatomegalia lo hacía con otras tantas, aunque de forma muy débil. Uno de los avances más relevantes que conseguimos con esta incipiente clasificación fue que el 85% de los pacientes pudieran adscribirse a un solo grupo fenotípico, aunque, obviamente, el 15% restante cuadraban con más de uno. Además, estos porcentajes resultaron similares a los observados por el equipo de la profesora Cunningham-Rundles⁵ tras el análisis de 212 pacientes con IDVC de América del Norte: en este caso, el 83% de los pacientes se adscribían a un solo grupo fenotípico.

Estos resultados fueron alentadores, pero queríamos mejorarlos. Con este propósito, volvimos a estudiar nuestros grupos fenotípicos y detectamos que habíamos cometido un error al agrupar las enfermedades autoinmunes específicas de órgano y las citopenias dentro de un mismo grupo: el error consistía en que las primeras no se asocia-

ban realmente con ninguna otra complicación, ni siquiera con las citopenias. Con las adenopatías de más de seis meses de persistencia y sin infección subyacente también cometimos una equivocación: inicialmente las habíamos incluido en el grupo fenotípico linfoproliferativo, pero luego observamos que también se desarrollaban en casi todos los pacientes con neumonitis intersticial linfoide o con granulomas, por lo que decidimos que debían excluirse del grupo antes referido. Con todo, si las adenopatías se analizaran mediante biopsia, podríamos disponer de una información más relevante. También cambiamos nuestro punto de vista con respecto a la enteropatía persistente sin causas subyacentes, aunque en este caso lo que decidimos fue que debía conformar un grupo fenotípico propio. Y con respecto al cáncer linfoide, que a lo largo del seguimiento se detectó en el 9% de los pacientes de nuestra serie y en el 14% de la serie norteamericana, finalmente optamos por no incluirlo en ningún grupo fenotípico, pues nuestra opinión es que puede tener una etiología no relacionada con la IDVC. Pese a ello, siempre hay que tener presente que el déficit de anticuerpos producido por la IDVC constituye una de las potenciales causas de cáncer linfoide y que, precisamente por ello, tras el diagnóstico de IDVC hay que esperar un mínimo de dos años para conocer si esta complicación no se va a desarrollar. Por último, nos decidimos por excluir la hepatomegalia de estos grupos fenotípicos, pues tras revisar los resultados de las biopsias hepáticas vimos que la lesión predominante subyacente no era la inflamación, como sucede en las hepatitis virales, sino la hiperplasia regenerativa nodular, una lesión de probable etiología vascular no asociable a la IDVC⁴ (Tabla 1).

Tras aplicar estos nuevos criterios fenotípicos a las poblaciones estudiadas logramos conformar una nueva selección de pacientes compuesta por 324 de la serie europea y otros 200 de la norteamericana, y vimos que entonces la proporción de pacientes que pertenecían a un solo grupo fenotípico se incrementaba hasta el 94% en la serie europea y hasta el 89% en la norteamericana. De hecho, gracias a la aplicación de estos nue-

TABLA 1

Grupos fenotípicos de pacientes con inmunodeficiencia común variable según criterios actualizados sobre las complicaciones

- IDVC sin complicaciones
- IDVC con citopenia (las enfermedades autoinmunes específicas de órgano no se correlacionan con otras complicaciones, ni siquiera con las citopenias)
- IDVC con infiltración linfocitaria policlonal (como la neumonitis intersticial linfoide y los granulomas, pero no así las linfadenopatías)
- IDVC con enteropatía de más de seis meses de duración y sin causas que las justifiquen

Nota: en estos criterios revisados se han excluido las neoplasias y la hepatomegalia.

vos criterios, no sólo pudimos agrupar a los pacientes con IDVC en grupos fenotípicos más homogéneos, sino también lograr que estos grupos resultaran de más utilidad de cara a establecer el pronóstico y las estrategias terapéuticas.

Llegados a este punto, nos planteamos si era posible disponer de algún marcador pronóstico de tipo clínico, pero nos encontramos con que prácticamente ninguno de los criterios diagnósticos o de los otros parámetros registrados tenía valor predictivo, con la única excepción de la edad de comienzo de los síntomas. En concreto, vimos que cuando la IDVC se iniciaba a edades tempranas, las complicaciones solían ser más graves y frecuentes –lo cual a menudo conllevaba una evolución tórpida del trastorno–, mientras que cuando lo hacía a edades más avanzadas ocurría lo inverso y, además, se observaba una menor presencia de fenómenos autoinmunes ($p < 0,001$). Por otra parte, también hallamos indicios de que los incrementos de concentración sérica de IgM se correlacionaban con el desarrollo de procesos linfoproliferativos y que los recuentos elevados de CD8⁺ lo hacían con el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad.

Fenotipo clínico, pronóstico y tasas de mortalidad

Seguidamente, nos centramos en analizar qué relación podía tener el fenotipo clínico con el pronóstico de la enfermedad, y en este caso sí encontramos una clara correlación. Por un lado, vimos que los pacientes del grupo fenotípico sin complicaciones evolucionaban significativamente mejor que aquellos que presentaban infiltración linfocitaria policlonal y/o fenómenos de autoinmunidad. Y por otra parte, que el riesgo relativo de mortalidad era significativamente mayor en los pacientes con complicaciones que en los que no las presentaban, situándose en 5,5 en el grupo de cáncer linfoide ($p = 0,002$), en 4,0 en el de enteropatía ($p = 0,001$), en 3,0 en el de infiltración linfocitaria policlonal ($p = 0,001$) y en 2,5 en el autoinmune ($p = 0,003$).

Hemos realizado un análisis retrospectivo de las tasas de supervivencia que han tenido los pacientes con déficit de inmunoglobulinas durante las últimas décadas. Según datos del Medical Research Council del Reino Unido publicados en año 1972, la tasa de supervivencia de los pacientes con estos trastornos se situaba en el 65% al cabo de seis años de realizado el diagnóstico y en sólo el 30% al cabo de 12 años. Ciertamente es que, en aquella época, estos trastornos abarcaban un grupo muy variado de entidades clínicas que ahora podríamos diferenciar e identificar, entre ellas la IDVC, pero globalmente los datos de supervivencia eran decepcionantes, sin duda porque entonces las estrategias terapéuticas eran elementales y las inmunoglobulinas se administraban por vía intramuscular. Unas décadas más adelante, en el año 1999, Bodian y colaboradores³ dieron a conocer los datos de supervivencia de los pacientes con estos trastornos en EEUU, que ya eran mucho mejores: al cabo de 12 años de realizado el diagnóstico continuaban con vida el 76% de los pacientes, y al cabo de 18 años, el 66%. Por último, en el estudio publicado por nuestro grupo en el año 2008, se veía una mejoría aun más sustancial –en este caso ya referida específicamente a los pacientes con IDVC–: la tasa de supervivencia subía hasta el 91% a los 12 años de establecido el diagnóstico y hasta el 85% a los 18 años. Además, analizando con más detalle estos resultados, se apreciaba que la tasa de supervivencia de los pacientes con IDCV del grupo fenotípico sin

complicaciones ya era prácticamente igual a la de la población general, mientras que la de los pacientes con IDCV de los otros grupos fenotípicos (infiltración linfocitaria policlonal, enteropatía y citopenia) había mejorado mucho con respecto al pasado, pero aún podía hacerlo mucho más.

Terapia sustitutiva con inmunoglobulinas

Está claro que en las últimas décadas se han logrado avances sustanciales en el tratamiento y el pronóstico de la IDVC. Pero, ¿qué es exactamente lo que ha variado en este largo período de tiempo para que se consiguieran semejantes mejoras? Con el objeto de dilucidar esta cuestión, revisamos y cotejamos tres parámetros cruciales que se habían registrado durante todos esos años: las dosis de inmunoglobulinas administradas, las concentraciones séricas mínimas o «valle» de gammaglobulina y las tasas de infecciones recurrentes.

La conclusión de este análisis fue que la media de infecciones recurrentes se situaba en aproximadamente 2,5 por paciente/año en la década de 1980 (aunque hay una considerable dispersión de datos), descendía progresivamente en la década de 1990 y, en el año 2007, según datos de nuestra serie de Oxford, ya se situaba entre 0 y 1, siendo muy destacable el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes no contraían infecciones recurrentes. Paralelamente, observamos que las medias de dosis de inmunoglobulinas administradas se habían ido incrementando de forma progresiva: así, si en la década de 1980 eran de unos 0,4 g/kg al mes, en la década de 1990 habían ascendido a alrededor de 0,5 g/kg al mes (aunque mostraban un rango muy amplio) y a partir del año 2000 alcanzaban los 0,6 g/kg al mes. Por último, observamos que las concentraciones séricas «valle» de IgG habían ascendido paulatinamente desde 5-6 g/l en la década de 1980 hasta situarse en 8-9 g/l en el año 2000.

Análisis retrospectivo realizado en nuestra Unidad Clínica

En un artículo publicado recientemente⁶, exponíamos los resultados de una revisión retrospectiva sobre la eficacia de la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas en nuestros pacientes con IDVC y con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). Básicamente, queríamos validar la utilidad de esta terapia en relación con la tasa de infecciones recurrentes, determinar cuáles son las concentraciones séricas de inmunoglobulinas necesarias para prevenir este tipo de infecciones, averiguar si las dosis de inmunoglobulinas administradas deben ser las mismas para todos los grupos fenotípicos y demostrar cuáles son los efectos de esta terapia en la tasa de supervivencia. Deseo señalar que nuestra colega Mary Lucas ha llevado a cabo un excelente y detallado análisis en relación con todos estos objetivos.

En nuestro servicio teníamos registrados 115 pacientes con diagnóstico de IDVC que habían sido controlados estrechamente durante un período de 25 años (1982-2007). Tuvimos que excluir a 10 de ellos por inobservancia del tratamiento o por falta de datos sobre infecciones o sobre los niveles valle de IgG, así como a otros 15, en este caso porque sus niveles de inmunoglobulina no se mantenían estables durante los períodos de 12 meses que utilizábamos para nuestro análisis. Complementariamente, cotejamos

los datos con los de un pequeño grupo de pacientes con ALX adultos que también se atendían en nuestro servicio.

Cabe señalar que el 90% de nuestros pacientes con IDVC se inyectan la gammaglobulina en sus domicilios y luego nos envían una nota en la que consignan el número de lote de producto y refieren si han tenido algún efecto adverso. También nos notifican las infecciones que padecen y los tratamientos que siguen en cada momento. Por lo tanto, hemos podido recopilar datos validables sobre infección. Además, contamos con los historiales de prescripción de los médicos de cabecera para asegurarnos de que concuerdan. Y, por supuesto, visitamos a los pacientes cada 3-6 meses, de modo que también tenemos su historia clínica actualizada.

Por otra parte, se solicita a los pacientes que nos envíen los valores de las concentraciones mínimas de IgG cada tres meses, lo que implica que nuestra base de datos puede ofrecer esta información actualizada permanentemente. Sin embargo, como en estos valores existe un cierto grado de variación estacional, hemos preferido utilizar períodos de seguimiento de 12 meses, aunque los acortábamos si en el ínterin se procedía a un cambio de dosis. Cabe aclarar que a lo largo de estos 25 años ajustábamos la dosis terapéutica de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) con la finalidad de prevenir las infecciones recurrentes –por supuesto, siempre tras descartar la existencia de otras causas, como pólipos nasales–, pero en ningún caso con el propósito preestablecido de identificar una concentración de IgG diana. Así que ahora, con la perspectiva del tiempo, estamos satisfechos de haber mantenido esta conducta, porque gracias a ella pudimos realizar este análisis retrospectivo tan fructífero.

En definitiva, analizamos retrospectivamente 885 períodos de 12 meses en 741 pacientes/año que correspondían a un total de 90 pacientes con IDVC. Los criterios diagnósticos de todos ellos habían sido revalidados según las normativas de la European Society for Immunodeficiencies (ESID) y del Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID). Los niveles de IgG basales oscilaban entre 0 y 5,4 g/l (el 81% de los pacientes presentaban niveles inferiores a 3,5 g/l), los de IgA eran inferiores a 0,8 g/l en todos los pacientes y los de IgM eran muy variables.

Resultados del análisis retrospectivo

Los resultados de este reciente análisis indican que tras la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas las infecciones bacterianas graves (aquellas que requieren tratamiento con antibióticos por vía intravenosa) realmente eran escasas (sólo se presentaron 25 episodios) y que la mayoría de ellas (16) tuvieron como diana las vías respiratorias bajas, tal como cabía esperar. Otro resultado destacable es que la mayor parte de las infecciones eran moderadas. Por último, nuestro análisis evidencia que las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas presentaban, en efecto, una significativa variación estacional, ya que, lógicamente, aparecían con mucha más frecuencia en los meses de clima frío y lluvioso.

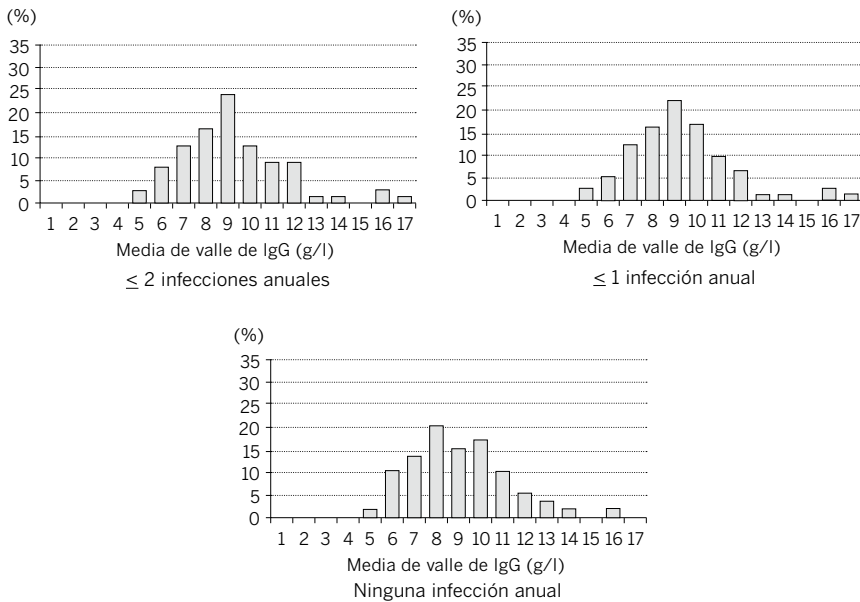
Pero la cuestión más importante era si se podía identificar una concentración mínima de IgG en plasma que mantuviera a los pacientes libres de infección. Sorprendente-

mente, la primera dificultad con la que topamos fue que no pudimos llegar a un consenso sobre el concepto de «ausencia de infección», de modo que decidimos tomar en consideración tres propuestas distintas: dos o menos infecciones bacterianas por año, una o ninguna infección bacteriana por año y ninguna infección bacteriana por año.

Pese a la considerable dispersión de los datos registrados, hemos visto que la media de valle de gammaglobulinemia IgG necesaria para prevenir los episodios infecciosos se situaba en 8-9 g/l para los casos de las tres definiciones propuestas, unos valores que están dentro del rango de gammaglobulinemia que presentan los individuos sanos (6-12 g/l) y que coinciden con los niveles que nosotros hemos intentado mantener en los pacientes con IDVC durante los últimos años. Es de resaltar que algunos pacientes presentaron medias de gammaglobulinemia inferiores a 6 g/l, mientras que otros, muy pocos, necesitaron valores de hasta 16-17 g/l, unos valores demasiado elevados y alejados del resto, según nuestro criterio, y que podrían atribuirse a errores que aún no hemos podido identificar (Figura 2).

FIGURA 2.

Prevención de las infecciones recurrentes mediante la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes con inmunodeficiencia variable común



Tomado de *Journal of Allergy Clinical Immunology*

En el Reino Unido existe la política de administrar dosis ligeramente más altas a los pacientes con IDVC con bronquiectasias. Por ello, con el objeto de demostrar si esta política está justificada, comparamos las dosis que se tuvieron que administrar a los pacientes que presentaban bronquiectasias con las que recibieron los que no tenían esta complicación. Concluimos en que, en efecto, los pacientes con bronquiectasias requirieron dosis algo más elevadas de IGIV, mayoritariamente de 0,4-0,8 g/kg/mes.

En relación con los fenotipos clínicos cabía también preguntarse si necesitábamos administrar dosis mayores de IGIV para los pacientes de unos grupos fenotípicos que para otros. En nuestro análisis observamos que los pacientes con enteropatía requerían unas dosis medias significativamente superiores a las de aquellos que no presentaban este fenotipo. En este sentido, también observamos una diferencia, aunque no tan acusada, al comparar las dosis de los pacientes que tenían citopenia o neumonitis intersticial linfocitaria con los que no tenían estas complicaciones. Por el contrario, no se apreciaban diferencias en las dosis administradas a pacientes con autoinmunidad específica de órgano, granulomas o adenopatías frente a los que no presentaban estas mismas complicaciones. Es necesario señalar que los resultados sobre la correlación entre fenotipos y dosis de IGIV no son concluyentes, puesto que las poblaciones analizadas eran reducidas, pero en algunos casos constituyen un indicio de gran potencial, a tener en cuenta. Como es lógico, sería necesario que desde otras unidades de inmunología clínica nos hicieran llegar sus datos sobre estos parámetros para que podamos obtener un mayor grado de evidencia al respecto.

Los resultados de este análisis tampoco son concluyentes sobre la existencia de una correlación entre los valores de IgG y el pronóstico y la tasa de mortalidad. El problema estriba en que no pudimos analizar estos parámetros porque en ellos impactaban otras variables de difícil evaluación, como la gravedad de las complicaciones o el seguimiento de terapias complementarias con glucocorticoides. En nuestra opinión, esta dificultad no se podrá compensar meramente incrementando las poblaciones estudiadas, y por ello es muy probable que siga presente en el futuro a medio plazo.

Conclusiones

- El fenotipo clínico es muy importante para establecer el pronóstico en los pacientes con IDVC.
- Los criterios para identificar el fenotipo clínico de estos pacientes se han optimizado considerablemente en los últimos años.
- El fenotipo clínico es relevante en la eficacia de la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas en la prevención de las infecciones recurrentes.
- Las concentraciones mínimas de IgG necesarias para prevenir las infecciones recurrentes son particulares en cada paciente con IDVC o con ALX.
- Las dosis de IGIV de la terapia sustitutiva tienen que ajustarse según las características clínicas y necesidades de cada paciente.
- En los pacientes con IDVC y bronquiectasias hay que aumentar ligeramente las dosis de la terapia sustitutiva con IGIV.

- Todavía no disponemos de un grado de evidencia contundente sobre la eficacia de la terapia sustitutiva con IGIV en la prevención del desarrollo de las complicaciones de la IDVC.
- Es necesario crear bases de datos sobre pacientes con IDVC europeas y norteamericanas con el objeto de implantar protocolos comunes, obtener información más sólida y mejorar las estrategias terapéuticas, sobre todo para prevenir las complicaciones.

..... REFERENCIAS

1. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;145(6):709-27.
2. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 2009;157 Suppl 1:3-11.
3. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.
4. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112(2):277-86.
5. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*;116(1):7-15.
6. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*;125(6):1354-1360 e4.

En busca de biomarcadores clínicamente relevantes en la inmunodeficiencia variable común

Prof. Charlotte Cunningham-Rundles
*Division of Clinical Immunology,
Mount Sinai Hospital, Nueva York, EEUU*

Introducción

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente, con una prevalencia estimada de 1 por 25.000¹. Las características diagnósticas de este síndrome incluyen concentraciones séricas reducidas de IgG, IgA y/o IgM, junto con la incapacidad para producir niveles protectores de anticuerpos contra vacunas o antígenos^{2,3}. También es esencial excluir otras causas de hipogammaglobulinemia⁴. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 40 años de edad; la enfermedad incide con una frecuencia prácticamente idéntica en varones y mujeres. Aunque los niños pueden tener IDVC, en estos casos el diagnóstico es realmente de exclusión, siendo excepcional que ello ocurra en niños de menos de 4 años de edad, lo que da tiempo para la resolución del defecto y/o la consideración de diagnósticos alternativos. La edad al inicio puede ser inconcreta y a menudo es difícil de determinar con una cierta precisión, ya que una historia clínica de infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas no proporciona datos claros. La mayoría de los pacientes sufren infecciones recurrentes del aparato respiratorio superior e inferior, en especial episodios de neumonía, bronquitis y sinusitis. Sin embargo, también suelen surgir otras complicaciones no infecciosas más difíciles de explicar, como hiperplasia linfoide, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa^{5,6}.

El primer estudio importante sobre la IDVC se centró en los signos y síntomas clínicos y en las comorbilidades asociadas en 248 pacientes⁵. En este grupo, la edad promedio al comienzo de los síntomas era de 23 años en los varones y de 28 años en las mujeres; el diagnóstico de IDVC se estableció a los 29 años en los varones y a los 33 en las mujeres. Durante un período de seguimiento de una media de 7,5 años (rango: 1-20), fallecieron 56 (23%) de estos individuos. Estos resultados eran simila-

res a los comunicados en un trabajo sobre 240 pacientes publicado en el Reino Unido en 1993 según el cual fallecieron el 30% de los individuos durante un período de 25 años⁷. En comparación con controles equiparados por edad, la supervivencia de los individuos con IDVC estaba significativamente reducida: 64% en los varones, frente al 92 % en los controles, y 67% en las mujeres, mientras que sus controles tenían una supervivencia esperada del 94% para el mismo período de tiempo. En 2008, una revisión sobre 334 individuos inscritos en el registro de IDVC de la European Society for Immunodeficiencies (ESID) llegó a la conclusión de que el fenotipo clínico era el indicador más importante de la evolución y de la probabilidad de supervivencia⁶. En este estudio, la supervivencia era superior en el 46% de los individuos que sólo tenían infecciones, pero no otras complicaciones. En cambio, en los pacientes que presentaban el cuadro de complicaciones clínicas fenotípicamente diferenciadas, la supervivencia estaba muy reducida, aunque todos ellos estaban recibiendo terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). En estos casos, las causas de fallecimiento fueron insuficiencia respiratoria, generalmente con afectación orgánica linfocítica/granulomatosa; hepatopatía; malnutrición o inflamación secundaria a patología gastrointestinal; enfermedad autoinmune incontrolada, o linfoma. Puesto que el fenotipo clínico constituye una herramienta poderosa para diferenciar a los pacientes en grupos con distintas tasas de supervivencia, actualmente está claro que se necesitan biomarcadores de laboratorio para caracterizar a dichos grupos. Esto permitiría la predicción temprana de tales resultados y la definición más precisa de las estrategias de tratamiento. Vamos a abordar algunos de los biomarcadores que pueden utilizarse en la IDVC.

Fenotipo de linfocitos B en sangre periférica

Aunque el 90 % de los pacientes con IDVC tienen un número normal de linfocitos B en sangre periférica, es probable que los fenotipos de estas células resulten ser biomarcadores importantes. Agematsu y colaboradores fueron los primeros en demostrar que los linfocitos B CD27⁺ están reducidos en la IDVC⁸. Estos linfocitos incluyen los linfocitos B de memoria CD27⁺ IgM⁺ y los linfocitos B de memoria *switched* (de isotipo cambiado) CD27⁺ IgD⁻.

La diferenciación en células plasmáticas⁹ tiene lugar predominantemente a partir de linfocitos B CD27⁺, y esto podría explicar la falta de plasmocitos en los tejidos de los pacientes con IDVC¹⁰. La ausencia de linfocitos B de memoria *switched* es una característica significativa y estable de la IDVC, tal como fue demostrado por Warnatz y colaboradores, modificado luego por Piqueras y colaboradores¹¹ y posteriormente por Wehr y colaboradores^{12,13}. Aunque existen algunas diferencias en las conclusiones, tanto Ko y colaboradores¹⁴ como Alachkar y colaboradores¹⁵ han señalado que los individuos con IDVC asociada a las cifras más bajas de linfocitos B de memoria *switched* parecen proclives a tener una menor concentración de anticuerpos IgG después de la inmunización con vacunas¹⁴ (así como una mayor tendencia a desarrollar hiperplasia linfoide, enfermedad granulomatosa sistémica y autoinmunidad), en comparación con los individuos con cifras más próximas a las normales. Los linfocitos B CD21^{low} se correlacionan con autoinmunidad¹³, mientras que la expansión de linfocitos B CD38⁺⁺ IgM^{high}

transicionales se correlaciona con hipertrofia linfoide e infiltraciones delectéreas¹². En una cohorte de 105 individuos con IDVC, cuando los linfocitos B de memoria *switched* representaban menos del 0,55 % de los linfocitos en sangre periférica, se asociaban estrechamente a granuloma ($p = 0,002$), autoinmunidad ($p = 0,007$) y esplenomegalia ($p = 0,009$)¹⁶. Tanto Carsetti y colaboradores como Detkova y colaboradores^{17,18} han sugerido que los pacientes que tienen un número significativamente menor de linfocitos B de memoria CD27⁺ IgM⁺ son los que acaban desarrollando enfermedad pulmonar crónica, aunque estos datos no se han confirmado en el estudio de una cohorte publicado recientemente¹⁶.

Exceso y déficit de citocinas

Durante las últimas tres décadas se han descrito en la IDVC numerosas anomalías significativas en la función de los linfocitos T, secreción de citocinas, adherencia celular y células dendríticas. En concreto, se ha descrito desde hace tiempo la alteración y disminución de citocinas y ciertas anomalías en poblaciones celulares. Entre ellas figuran un déficit en la producción de interferón gamma (IFN-gamma)¹⁹ y niveles plasmáticos elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL)-7 e IL-4, y, por otra parte, niveles disminuidos de IL-10 e IL-12²⁰⁻²⁶. Se han identificado polimorfismos genéticos dentro de regiones codificadoras y promotoras de los genes de citocinas²⁷, así como anomalías en la homeostasis linfocítica mediada por IL-7²⁴. Nosotros hemos demostrado una producción reducida de IL-10 por parte de linfocitos T y una producción defectuosa de IL-12 por células dendríticas monocitoides, junto con la pérdida de producción de IFN-alfa por linfocitos B estimulados con los receptores tipo Toll 7 y 9 (TLR-7, TLR-9) y por células dendríticas plasmocitoides^{28,29}. El tema de la producción de TNF-alfa en la IDVC también ha sido un foco de gran atención debido a las implicaciones terapéuticas para los individuos con enfermedad gastrointestinal o granulomatosa. En una publicación anterior, 11 de 24 pacientes con IDVC con linfocitos T CD4⁺ reducidos y esplenomegalia mostraron niveles séricos significativamente elevados de TNF-alfa y receptores solubles de TNF (TNFRs) p75 y p55²². Mullighan constató granuloma en 20 de 90 pacientes con IDVC (22%); ocho de estos 20 (40%) tenían un alelo inusual de TNF (TNF +488A)³⁰, pero en este estudio no se analizó realmente la producción de TNF-alfa.

Otros estudios han demostrado cifras alteradas de linfocitos T CD8⁺ con un repertorio restringido de receptores de linfocitos T CD8⁺ con expansión oligoclonal³¹, ausencia de linfocitos T específicos de antígeno y un descenso de linfocitos T CD4⁺ CD45RA⁺. Otros defectos en los linfocitos T incluyen la activación anómala de linfocitos T tras estimulación con anti-CD3, expresión alterada de tirosincinasa intracelular tras la unión al receptor de los linfocitos T, movilización reducida de Zap-70, coseñalización deficiente de CD28 y muerte acelerada de linfocitos T asociada a mayor expresión de CD95²⁵. Aunque estos defectos celulares, significativos pero complejos, pueden dar lugar a un microambiente de citocinas o centros germinales que altere la eliminación de linfocitos T autorreactivos, estos estudios no han establecido asociaciones específicas con el desarrollo de determinados eventos clínicos, por lo que los parámetros celulares mencionados no son útiles como biomarcadores.

Otros biomarcadores potenciales

Aunque no se han descrito alteraciones clínicas asociadas a las anomalías celulares y de citocinas anteriormente citadas, han emergido otros biomarcadores que pueden resultar más relevantes (Tabla 1). Los mediadores inflamatorios que podrían ser también biomarcadores importantes en la IDVC (en especial por lo que respecta a la autoinmunidad y, posiblemente, al linfoma) son el factor activador de linfocitos B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL). El BAFF se une con el BAFF-r, y tanto el BAFF como el APRIL se unen al activador transmembrana y al interactor del ligando de ciclofilina modulador del calcio (TACI). El BAFF es importante para la maduración y el mantenimiento de la supervivencia del *pool* (reserva) de linfocitos B de sangre periférica^{32,33}. Sin embargo, la producción excesiva de BAFF (y APRIL) se asocia al desarrollo de enfermedades autoinmunes en humanos. Los ratones transgénicos para BAFF tienen un número elevado de linfocitos B en sangre periférica, segregan diversos autoanticuerpos y desarrollan un proceso similar al lupus eritematoso sistémico (LES)³⁴⁻³⁶. En lo concerniente a la IDVC, hemos demostrado que los niveles séricos de BAFF y APRIL estaban elevados en individuos con la enfermedad. Aunque no encontramos una relación entre estos niveles séricos y autoinmunidad, hiperplasia linfoide o esplenomegalia, habría sido necesario analizar un grupo más extenso de individuos para determinar la relevancia clínica de estos biomarcadores³⁷.

TABLA 1

Otros biomarcadores con asociaciones clínicas

Biomarcador	Asociación clínica
Lectina fijadora de manosa	Complicaciones broncopulmonares ³⁸
Expresión reducida de receptores FcRn	Bronquiectasia y fibrosis ³⁹
Reducción de linfocitos T reguladores (Treg)	Autoinmunidad ^{40,41}
Polimorfismos en el gen NOD2	Esplenomegalia/autoinmunidad/granuloma ⁴²
Nivel bajo de linfocitos T CD4 ⁺ y CD4 ⁺ naïve, CD45 RA ⁺ , CCR7 ⁺	Esplenomegalia, granuloma, enfermedad gastrointestinal y linfoma ⁴³
Reducción de linfocitos iNK T	¿Conduce a defectos en los linfocitos B? ⁴⁴
Niveles plasmáticos elevados de CX3CLI y del receptor CX3CR1	Trastornos inflamatorios ⁴⁵

Genes diana

En el momento actual, se ha asociado el fenotipo de IDVC con una serie de genes. Entre ellos destacan una mutación en el coestimulador inducible (ICOS) del ligando de activación de linfocitos T, en un linaje⁴⁶, y mutaciones en CD19, CD20, CD81 y BAFF-r en unas pocas familias con herencia autosómica recesiva⁴⁷⁻⁴⁹. En cerca del 8% de los pacientes se encuentran mutaciones en el activador transmembrana y en el TACI (TNFRSF13B)^{50,51}. Aunque en los pacientes con IDVC, las mutaciones en el TACI se asocian al desarrollo de autoinmunidad e hiperplasia linfoide, las mismas mutaciones pueden detectarse en familiares sanos, lo que complica cualquier conclusión acerca del papel causal de las mutaciones del TACI en el defecto inmunitario. Puesto que los individuos con IDVC pueden tener hiperplasia linfoide y autoinmunidad sin mutaciones en el TACI, no queda claro el papel potencial de este elemento en tanto que biomarcador válido.

Enfoques genéticos

La mayoría de los estudios mencionados se han centrado en una citocina u otro biomarcador concreto en la IDVC y, aunque resultaron útiles, tal vez no hayan abordado todas las alternativas pertinentes. Últimamente, los estudios del genoma completo mediante plataformas de ADN o ARN han proporcionado un medio para investigar de forma no sesgada los mecanismos inmunológicos en las manifestaciones de las patologías complejas. Por supuesto, este trabajo comporta múltiples dificultades, como la variabilidad entre pacientes, los métodos de análisis y el manejo de estos datos para identificar los mecanismos genéticos o inmunológicos relevantes que están operando. Utilizando un enfoque de análisis de ADN en un defecto inmunitario relacionado, el déficit selectivo de IgA, se identificaron dos alelos de riesgo⁵². El primero era una variante en el gen *IFIH1*, una helicasa de ARN inducible por interferón que en algunos estudios se ha asociado a diabetes tipo 1 y LES. Un segundo *locus* era *CLEC16A* (gen de la lectina de tipo c 16 A), que en otros estudios se ha asociado a diabetes tipo 1 y esclerosis múltiple. Desde la perspectiva de los resultados clínicos, se observó una asociación significativa de la autoinmunidad en los individuos con déficit de IgA que portaban estos alelos. En otros estudios sobre disfunciones complejas se han utilizado transcritos de ARN mensajero (ARNm) expresados de forma coordinada para identificar marcadores de inflamación en enfermedades como la artritis juvenil sistémica y el LES. Estos esfuerzos han conducido a una mejor comprensión de los mecanismos de inicio de la enfermedad y las respuestas al tratamiento, en especial la caracterización de las «firmas» de interferón y la correlación de los niveles de expresión génica con indicadores clínicos de gravedad de la enfermedad⁵³. Desde entonces, varios estudios han identificado «firmas» patológicas en pacientes con psoriasis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide⁵⁴⁻⁵⁶.

Conclusiones

- En los próximos años, las compilaciones de datos más extensas sobre pacientes con IDVC permitirán una mejor comprensión de los fenotipos clínicos.
- Con esta información, es probable que se puedan llevar a cabo estudios de laboratorio más precisos que proporcionen, a su vez, un medio práctico para valorar a los

pacientes desde el comienzo de la enfermedad e identificar a aquellos que tienen características inequívocas de evolución grave.

- También se podrán diseñar estrategias de tratamiento más ajustadas a las necesidades de cada paciente, y más eficaces.

..... REFERENCIAS

1. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000;120:225-31.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
3. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;145:709-27.
4. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
5. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
6. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-86.
7. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
8. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2002;103:34-42.
9. Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, et al. Plasma cell generation from B-lymphocytes via CD27/CD70 interaction. *Leuk Lymphoma* 1999;35:219-225.
10. Taubenheim N, von Hornung M, Durandy A, et al. Defined blocks in terminal plasma cell differentiation of common variable immunodeficiency patients. *J Immunol* 2005;175:5498-503.
11. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003;23:385-400.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EURO-class trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77-85.
13. Warnatz K, Denz A, Drager R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002;99:1544-51.
14. Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005;116:37-41.
15. Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, et al. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2006;120:310-8.
16. Sanchez-Ramon S, Radigan L, Yu JE, et al. Memory B cells in common variable immunodeficiency: Clinical associations and sex differences. *Clin Immunol* 2008;128:314-21.
17. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:412-7.
18. Detkova D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, et al. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest* 2007;131:1883-9.

19. North ME, Webster AD, Farrant J. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+ ('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. *Clin Exp Immunol* 1998;111:70-5.
20. Fischer MB, Hauber I, Vogel E, et al. Defective interleukin-2 and interferon-gamma gene expression in response to antigen in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:340-52.
21. Ferrer JM, Iglesias J, Hernandez M, Matamoros N. Alterations in interleukin secretion (IL-2 and IL-4) by CD4 and CD4 CD45RO cells from common variable immunodeficiency (CVI) patients. *Clin Exp Immunol* 1995;102:286-289.
22. Aukrust P, Lien E, Kristoffersen AK, et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency—possible immunologic and clinical consequences. *Blood* 1996;87:674-1.
23. Holm AM, Aukrust P, Aandahl EM, et al. Impaired secretion of IL-10 by T cells from patients with common variable immunodeficiency—involvement of protein kinase A type I. *J Immunol* 2003;170:5772-7.
24. Holm AM, Aukrust P, Damas JK, et al. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. *Blood* 2005;105:2887-90.
25. Di Renzo M, Zhou Z, George I, et al. Enhanced apoptosis of T cells in common variable immunodeficiency (CVID): role of defective CD28 co-stimulation. *Clin Exp Immunol* 2000;120:503-11.
26. Eisenstein EM, Jaffe JS, Strober W. Reduced interleukin-2 (IL-2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4+ T cell differentiation. *J Clin Immunol* 1993;13:247-258.
27. Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, et al. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2009;155:21-7.
28. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, et al. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *J Immunol* 2006;176:1978-87.
29. Yu JE, Knight AK, Radigan L, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:349-356,356 e341-3.
30. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997;159:6236-41.
31. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. *Clin Immunol* 2000;97:248-58.
32. Sasaki Y, Casola S, Kutok JL, et al. TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology. *J Immunol* 2004;173:2245-52.
33. Shulga-Morskaya S, Dobles M, Walsh ME, et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family acts through separate receptors to support B cell survival and T cell-independent antibody formation. *J Immunol* 2004;173:2331-41.
34. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697-710.
35. Laabi Y, Strasser A. Immunology. Lymphocyte survival—ignorance is BLys. *Science* 2000;289:883-4.
36. Ware CF. Decoy receptors thwart B cells. *Nature* 2000;404:949-50.
37. Knight AK, Radigan L, Marron T, et al. High serum levels of BAFF, APRIL, and TACI in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007;124:182-9.
38. Litzman J, Freiberger T, Grimbacher B, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphic variants predispose to the development of bronchopulmonary complications but have no influence on other clinical and laboratory symptoms or signs of common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2008;153:324-30.
39. Freiberger T, Grodecka L, Ravcukova B, et al. Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2010;136:419-25.

40. Yu GP, Chiang D, Song SJ, et al. Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease. *Clin Immunol* 2009;131:240-53.
 41. Arumugakani G, Wood PM, Carter CR. Frequency of Treg cells is reduced in CVID patients with autoimmunity and splenomegaly and is associated with expanded CD21lo B lymphocytes. *J Clin Immunol* 2010;30:292-300.
 42. Packwood K, Drewe E, Staples E, et al. NOD2 polymorphisms in clinical phenotypes of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol* 2010;161:536-41.
 43. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009;49:1329-38.
 44. Fulcher DA, Avery DT, Fewings NL, et al. Invariant natural killer (iNK) T cell deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2009;157:365-9.
 45. Fevang B, Yndestad A, Damas JK, et al. Chemokines and common variable immunodeficiency: possible contribution of CCL19, CCL21 and CCR7 to immune dysregulation. *Clin Exp Immunol* 2009;158:237-45.
 46. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-8.
 47. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
 48. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007;8:663-70.
 49. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13945-50.
 50. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
 51. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005;37:829-34.
 52. Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q, Graham RR, et al. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2010;42:777-80.
 53. Chaussabel D, Pascual V, Banchereau J. Assessing the human immune system through blood transcriptomics. *BMC Biol* 2010;8:84.
 54. Batliwalla FM, Li W, Ritchlin CT, et al. Microarray analyses of peripheral blood cells identifies unique gene expression signature in psoriatic arthritis. *Mol Med* 2005;11:21-29.
 55. Batliwalla FM, Baechler EC, Xiao X, et al. Peripheral blood gene expression profiling in rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2005;6:388-397.
 56. Achiron A, Gurevich M, Snir Y, et al. Zinc ion binding and cytokine activity regulation pathways predicts outcome in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2007;149:235-42.
-

Inmunomodulación en pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico

Ricard Cervera

*Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes,
Hospital Clínic, Barcelona*

Síndrome antifosfolipídico: su variante catastrófica y disponibilidad de registros

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno caracterizado por trombosis y morbilidad obstétrica asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos circulantes. Se trata de una de las enfermedades autoinmunes sistémicas de más reciente descripción, ya que fue referida por primera vez en el año 1983 por el Dr. Graham Hughes, motivo por el cual también se conoce como «síndrome de Hughes»¹. Entre los años 1992 y 1998, mientras efectuábamos, en colaboración con el Dr. R. A. Asherson y otros colegas, el seguimiento de 50 pacientes con SAF, detectamos la aparición de una variante de este síndrome muy grave, caracterizada por la afectación de múltiples órganos, ya sea de forma simultánea o bien a lo largo de un período inferior a una semana. El cuadro conducía a fallo respiratorio, cardíaco y renal y se asociaba, durante la fase aguda, a una tasa de mortalidad superior al 50%; por esta razón, decidimos bautizarlo como «SAF catastrófico» (SAFC o CAPS, por sus siglas en inglés).

Tal como pudimos observar a lo largo de dicho seguimiento, las manifestaciones más características del síndrome corresponden a alteraciones en el sistema cardiovascular, con taquicardia, hipertensión maligna y oclusión de pequeños vasos sanguíneos; en el sistema respiratorio, con taquipnea y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); en el sistema nervioso central, con convulsiones epileptiformes, signos focales de neuritis y accidentes cerebrovasculares, y alteraciones de la conducta y de la conciencia; en el riñón, con incremento de la urea y de la creatinina séricas y microtrombosis; y en la piel, con acrocianosis, *livedo reticularis*, infartos cutáneos, gangrena digital y úlceras isquémicas. Además, a todo ello se sumaban infartos en intestino, hígado y glándulas suprarrenales (Tabla 1).

TABLA 1

Principales manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido catastrófico

Sistema/órgano/lesión	Manifestaciones clínicas
Aparato cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia, hipertensión maligna • Oclusión de pequeños vasos sanguíneos
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones epileptiformes • Signos focales de neuritis y de accidentes cerebrovasculares • Alteraciones de la conducta y de la conciencia
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la urea y la creatinina séricas • Microtrombosis
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • Acrocianosis, <i>livedo reticularis</i>, infartos de piel, gangrena digital, úlceras isquémicas
Infartos	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinales, hepáticos, suprarrenales

En el año 1999 se puso en marcha el Euro-phospholipid Project, una iniciativa que involucra el seguimiento de 1.000 pacientes europeos con SAF en quienes se investiga, entre otros aspectos, la epidemiología, las manifestaciones clínicas e inmunológicas y las distintas formas de expresión de esta enfermedad. Pues bien, en un análisis que hemos llevado a cabo en el contexto del Euro-phospholipid Project, hemos observado que, afortunadamente, la incidencia de SAF² es muy baja, ya que afecta aproximadamente al 1% de los pacientes con SAF²; de hecho, es tan baja que en los centros que cuentan con más experiencia probablemente no se hayan diagnosticado más que unos cinco o seis casos a lo largo de todos estos años.

Esta bajísima incidencia del SAF² ha representado un enorme obstáculo a la hora de definirlo y caracterizarlo. Por ello, con el objeto de subsanar esta escasez de información, en el año 2000 creamos un registro internacional (CAPS Registry), un proyecto enmarcado en el European Forum on Antiphospholipids Antibodies. El CAPS Registry, al que se puede acceder a través de internet (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>), dispone actualmente de información sobre más de 300 pacientes con SAF² que se expone en tablas sobre datos demográficos, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, tipos de evolución, tratamientos aplicados y resultados obtenidos.

Avances en el tratamiento del SAF catastrófico

Una de las tareas que se realiza con regularidad a partir de la información disponible en el CAPS Registry es el análisis de los tratamientos aplicados y los resultados obtenidos. Como ya se ha referido, los pacientes con SAFC suelen encontrarse en una situación grave, que requiere su ingreso en unidades de cuidado intensivo y la aplicación de terapias muy complejas, entre ellas, las de soporte vital. Así pues, hemos visto que la mayoría de los pacientes incluidos en el CAPS Registry recibieron tratamiento anticoagulante –heparina intravenosa seguida de cumarínicos– (84%) y/o glucocorticoides por vía intravenosa en dosis elevadas (80%). Además, algunos pacientes fueron tratados con inmunosupresores (35%) –por ejemplo, con ciclofosfamida–, y en algunos casos se realizó recambio plasmático (20%) con el propósito de solucionar de forma rápida la tormenta trombótica e inflamatoria o bien se administró inmunoglobulinas por vía intravenosa (IGIV) (19%).

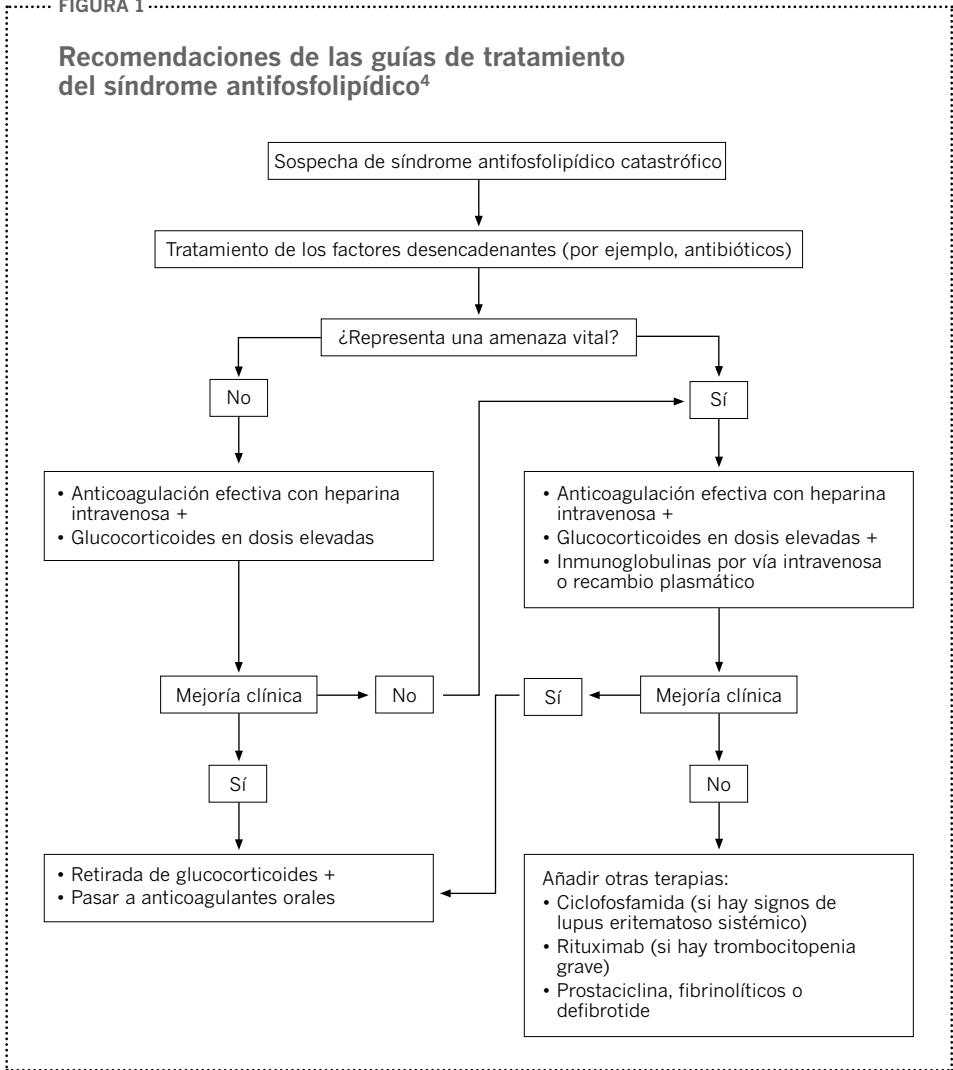
Al analizar la supervivencia de los pacientes del registro, observamos que la tasa global de supervivencia se situaba en el 50%, aunque con diferencias significativas según el tipo de tratamiento aplicado. Así, en los pacientes que fueron tratados con recambio plasmático, esta tasa alcanzó el 65%; en los que recibieron anticoagulantes, el 63%, y en quienes se administró glucocorticoides, el 54%, mientras que en aquellos a quienes se administraron IGIV se mantuvo en el 50% y en quienes fueron tratados con ciclofosfamida descendió al 41%. Obviamente, los pacientes no recibían un solo tipo de tratamiento, sino varios o incluso múltiples, que se combinaban de diversas maneras. Precisamente, analizando estas distintas combinaciones, hemos visto que la más efectiva, en cuanto a supervivencia, fue la triple terapia con anticoagulantes + glucocorticoides + recambio plasmático o IGIV: con esta terapia se alcanzó concretamente una tasa de supervivencia del 70%. Por el contrario, en el conjunto de pacientes a quienes esta triple terapia se administró junto a ciclofosfamida, la tasa de supervivencia descendió llamativamente al 50%.

Esta observación nos ha llevado a considerar y remarcar la importancia de aplicar esta triple terapia en todos los pacientes con SAF en quienes se sospeche la evolución hacia la variable catastrófica³. Estas consideraciones fueron consensuadas en la reunión del Catastrophic Anti-phospholipid Syndrome Project Group en el año 2002 y publicadas en las respectivas guías de tratamiento, que incluyen asimismo los criterios de clasificación⁴. En estas guías de tratamiento se recomienda que, ante la sospecha clínica de SAFC, se opte por dos tipos de terapias diferenciadas según exista o no una circunstancia que implique una amenaza vital. En el caso de que no exista tal amenaza, está indicada la aplicación de una terapia doble con anticoagulantes y glucocorticoides. En cambio, si existe una circunstancia que entrañe una amenaza de vida, se aconseja proceder, además, a un recambio plasmático o bien a la administración de IGIV, es decir, se recomienda la aplicación de la triple terapia antes referida (Figura 1).

En el año 2006 publicamos los resultados de un estudio sobre 250 pacientes con SAFC que por entonces habían sido incluidos en el registro⁵. En ese estudio se observaba que la tasa de mortalidad acumulada se situaba en el 46% (114 pacientes). Pues

FIGURA 1

Recomendaciones de las guías de tratamiento del síndrome antifosfolípídico⁴



bien, un par de años después analizamos esta cuestión con más detalle y hallamos que había una diferencia significativa en dicha tasa de mortalidad a lo largo de los años. En concreto, observamos que durante el período comprendido entre los años 1992 y 2000 la mortalidad se situaba en el 53%, mientras que entre los años 2001 y 2005, con la mayor utilización de la triple terapia, se había conseguido reducirla al 33%, es decir, se había logrado una reducción de 20 puntos porcentuales ($p = 0,005$). Complementariamente, investigamos todos los factores que podrían haber contribuido a esta mejora de los resultados y comprobamos que el único que ofrecía una validez significativa era, precisamente, la aplicación de la triple terapia.

..... REFERENCIAS

1. Boey NL, Colaco CB, Gharavi AE, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *B Med J* 1983;287:1021-3.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, et al, on behalf of the Euro-phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Ar Rheum* 2002;46:1019-27.
3. Asherson AR, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y, et al. Catastrophic antiphospholipid antibodies: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-76.
4. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
5. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Erkan D, et al. CAPS Registry Project Group. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognosis factors in a cohort of 250 patients. *Ar Rheum* 2006;54: 2568-76.

Otros trabajos publicados por el CAPS Registry Project Group (por orden cronológico)

Erkan D, Asherson R, Espinosa G, et al, for the CAPS Registry Project Group. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:530-533.

Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:730-6.

Asherson R, Espinosa G, Cervera R, et al, for the CAPS Registry Project Group. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Diseases* 2005;64:943-6.

Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al, for the CAPS Registry Project Group. Validation for the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1205-9.

Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R, et al, for the CAPS Registry Project Group. The acute respiratory distress in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:81-6.

Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al, for the CAPS Registry Project Group/European Forum of Antiphospholipids Antibodies. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics in 15 cases. *Ann Rheum Diseases* 2007;66:740-6.

Miesbach W, Asherson R, Cervera R, et al, members of CAPS Registry Project Group. The role of malignancies in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's) syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:2109-14.

Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al, for the CAPS Registry Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2007;34:346-52.

Cervera R, Espinosa G, Cordero A, et al, for the CAPS Registry Project Group. Intestinal involvement secondary to the catastrophic antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36(5):287-96.

Inmunomodulación postrasplante cardíaco: importancia en la prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas

Javier Carbone, Elizabeth Sarmiento, Eduardo Fernández-Cruz*

Unidad de Inmunología Clínica,

Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid

** En colaboración con Antonio Gallego, Nadia del Pozo, Juan José Rodríguez, Joaquín Navarro (Servicio de Inmunología Clínica, HGUGM, Madrid); y Juan Fernández-Yáñez y Jesús Palomo (Servicio de Cardiología, HGUGM, Madrid).*

Carencia de estudios de marcadores de riesgo de infección en el trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco (TC) constituye una de las únicas alternativas terapéuticas disponibles en pacientes con enfermedad cardíaca terminal. Sabemos que para poder llevar a cabo el TC es necesario utilizar distintos sistemas de circulación mecánica, asistencia ventricular y de fluidos, y que el empleo de los sistemas de aspiración, oxigenación, perfusión, circulación extracorpórea y cardiopléjico tiene un impacto directo o indirecto sobre los distintos componentes del sistema inmunológico, incluyendo los linfocitos T y B, los fagocitos y los mediadores de inmunidad innata como el sistema del complemento. Por otra parte, la terapia con fármacos inmunosupresores y anticuerpos monoclonales, indispensable para conseguir la supervivencia del órgano trasplantado y del paciente –porque reduce las posibilidades de rechazo–, también ejerce notables efectos sobre distintos elementos del sistema inmunológico.

Entre las causas de muerte en el TC –y también en otros trasplantes de órganos sólidos– las infecciones siguen constituyendo uno de los principales obstáculos para la supervivencia a largo plazo. En concreto, representan la principal causa acumulada de muerte entre los 6 meses y los 10 años tras el TC.

Llama la atención que, frente al problema que supone la presencia de infecciones, existan limitaciones en la práctica clínica habitual respecto a aspectos básicos, como puede ser la monitorización del estado de inmunocompetencia. En la práctica, los únicos parámetros utilizados rutinariamente para evaluar el estado de inmunocompetencia del paciente antes y después del TC son el hemograma, la serología frente al citomegalovirus –con objeto de identificar pacientes seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo– y la reacción de hipersensibilidad frente al derivado proteico purificado

del bacilo tuberculoso –para identificar el riesgo de infección tuberculosa–. De forma sistemática no se suelen evaluar otros parámetros, a pesar de que existen marcadores que se utilizan en otros modelos humanos de inmunodeficiencia primaria y secundaria. Al revisar la bibliografía, se constata una llamativa ausencia de estudios diseñados específicamente para evaluar parámetros o marcadores útiles para identificar y caracterizar a los pacientes que tienen un riesgo particular de presentar infecciones tras el TC.

Identificación de marcadores inmunológicos de riesgo de infección en el trasplante cardíaco

En tres proyectos de investigación financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, hemos evaluado las alteraciones de distintos componentes del sistema inmunológico poniendo énfasis en aquellas que son susceptibles de inmunomodulación a través de terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o bien con terapia celular específica, como es el caso del uso de linfocitos T CD8⁺ específicos para citomegalovirus.

Hemos identificado distintos marcadores biológicos que se asocian claramente a riesgo de infección, entendiendo como tal aquella que requiera tratamiento antimicrobiano por vía intravenosa y excluyendo las infecciones asociadas a catéter, las urinarias y las superficiales de herida quirúrgica. Entre estos marcadores se encuentran: a) los niveles en suero de inmunoglobulina G (IgG) cuantificados a día 7 o día 30 post-TC; b) las concentraciones séricas del factor 3 de complemento (C3) a día 7, y c) la cifra absoluta de linfocitos *natural killer* (NK) a día 7.

También hemos identificado otros marcadores inmunológicos específicos que predicen el riesgo específico de desarrollar infecciones concretas. Éste es el caso de la infección por citomegalovirus, que resulta más frecuente en pacientes con niveles bajos de: a) títulos de anticuerpos específicos anti-citomegalovirus a día 30, y b) porcentaje de linfocitos T CD8⁺ productores de interferón-gamma tras estímulo específico con el antígeno IE1 (intermediate early-1) del citomegalovirus, también a día 30. Hemos evaluado el poder predictivo de infección por citomegalovirus que tiene la combinación de los dos marcadores. La sensibilidad y la especificidad del marcador combinado son superiores a las que ofrece cualquiera de sus dos componentes por separado. Se ha descrito que los pacientes que desarrollan enfermedad por citomegalovirus pueden beneficiarse tanto con la administración de inmunoglobulinas inespecíficas (IGIV) como con terapias específicas anti-citomegalovirus o con terapia adoptiva celular específica anti-citomegalovirus, es decir, la transferencia de linfocitos T del propio paciente activados *ex vivo* contra el citomegalovirus¹.

Hipogammaglobulinemia IgG y riesgo de infecciones en el trasplante cardíaco

La determinación de IgG sérica es el marcador que se encuentra en fase más avanzada de validación como marcador inmunológico de predicción de infección tras el TC entre todos los estudiados por la Unidad de Inmunología Clínica y la Unidad de Trasplante Cardíaco del HGUGM. Se está realizando actualmente un estudio multicéntrico nacio-

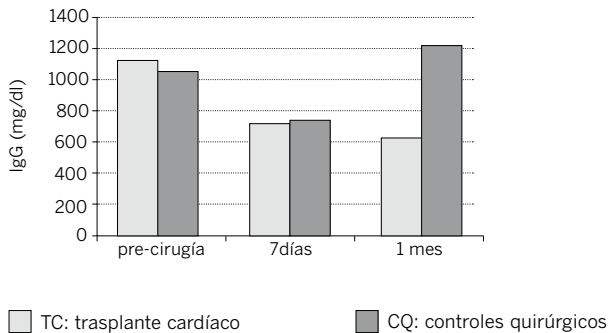
nal en TC y trasplante de pulmón que esperamos permita establecer las bases para proponer la incorporación de este marcador en los protocolos de rutina de estos trasplantes de órganos en el ámbito general. Se trata de un parámetro con el que estamos muy familiarizados, ya que se utiliza frecuentemente en el terreno de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, es económico –tiene un coste de alrededor de 10 euros por determinación– y altamente reproducible, todo lo cual facilita su introducción para su uso en la práctica clínica habitual.

Cinética de la pérdida de IgG en el trasplante cardíaco

La concentración de IgG sérica evoluciona de forma muy distinta en los pacientes que se encuentran en la fase posquirúrgica de una intervención de cirugía cardíaca según ésta se acompañe o no de la administración de terapia inmunosupresora. La propia intervención y el uso de esta terapia conllevan una pérdida importante de proteínas y constituyen la principal causa del descenso de la concentración de IgG que se produce en los primeros días del postoperatorio y que, en el día 7, se suele situar en una media de 600-700 mg/dl. Este descenso ocurre tanto en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que no requiere la administración de terapia inmunosupresora –como es el caso de un reemplazo valvular–, como en los que sí la requieren, es decir, en el TC. Sin embargo, las concentraciones de IgG a día 30 poscirugía alcanzan niveles normales en el postoperatorio de pacientes que no reciben inmunosupresión, con medias en torno a 1.200 mg/dl, mientras que, en el paciente que ha recibido el TC, el nivel de IgG sigue descendiendo significativamente, hasta situarse en una media de alrededor de 500 mg/dl² (Figura 1).

FIGURA 1

Evolución de la concentración de IgG tras cirugía cardíaca con inmunosupresión y sin inmunosupresión



En los pacientes trasplantados se observa un progresivo descenso del nivel de IgG con mínimas concentraciones al mes post-TC. En los controles quirúrgicos se produce un descenso transitorio de IgG a la semana, con normalización posterior.

Niveles de IgG que se asocian con el riesgo de infección

Mediante un estudio retrospectivo realizado en pacientes trasplantados que recibieron terapia de inducción con gammaglobulina anti-timocito, y posteriormente en un estudio prospectivo (en la etapa actual de inducción con anticuerpos anti-cadena alfa de la interleucina-2), hemos confirmado que efectivamente existe una relación entre hipogammaglobulinemia IgG y riesgo de desarrollo de infecciones en el TC. En concreto, hemos observado, mediante análisis de regresión de Cox, que el riesgo de infección es significativamente superior en los pacientes con concentraciones de IgG < 676 mg/dl en el día 7 del período post-TC e < 563 mg/dl en el día 30 post-TC^{3,4}. Estos valores de corte son similares a los que se suelen utilizar en el diagnóstico de algunas inmunodeficiencias primarias, como es el caso de la inmunodeficiencia variable común. Conviene tener en consideración que las infecciones suelen presentarse mayoritariamente en los primeros tres meses del período post-TC, por lo que tanto la identificación del paciente con riesgo de infección como la aplicación de medidas profilácticas deben realizarse precozmente, idealmente dentro del primer mes post-TC.

Factores de riesgo de hipogammaglobulinemia IgG en el trasplante cardíaco

Además del efecto de la cirugía y procedimientos afines, existen otras variables que pueden explicar por qué algunos pacientes desarrollan hipogammaglobulinemia IgG y otros no. Entre los factores que hemos identificado en el estudio prospectivo antes mencionado se encuentran: a) la propia concentración de IgG en el estudio preoperatorio; b) la presencia de insuficiencia renal en el preoperatorio, y c) el tiempo de hospitalización entre el trasplante y el alta. En estudios preliminares hemos observado también que los porcentajes bajos de linfocitos B de memoria (CD19⁺/CD27⁺), evaluados en el preoperatorio mediante citometría de flujo, se asocian al posterior desarrollo de hipogammaglobulinemia IgG.

Terapia sustitutiva con IGIV en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco que desarrollan hipogammaglobulinemia IgG

Si las infecciones representan una complicación en el post-TC y la hipogammaglobulinemia IgG es un factor de riesgo de infección en esta situación clínica, parece razonable la indicación de terapia sustitutiva con IGIV en estos pacientes. Existen dos estrategias a este respecto: a) el *tratamiento de infección*, es decir, la inmunomodulación asociando terapia sustitutiva con IGIV en el caso de pacientes en los que se detecta infección severa y que presentan hipogammaglobulinemia IgG, y b) la *prevención de infección*, es decir, la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes trasplantados en los que se detecta hipogammaglobulinemia IgG, para prevenir el desarrollo de infecciones. En pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfóide crónica que tienen infección recurrente e hipogammaglobulinemia IgG está aprobado el uso de IGIV con finalidad sustitutiva.

En nuestra Unidad de Inmunología Clínica evaluamos el impacto de la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes sometidos a TC que desarrollan infecciones severas y que tienen hipogammaglobulinemia IgG. Hemos estudiado la reconstitución de la inmunidad humoral, los efectos de esta terapia en la disminución de la frecuencia de las infecciones, la

supervivencia del paciente y la tolerabilidad y prevalencia de reacciones adversas. En un análisis reciente, en la cohorte de pacientes sometidos a TC en el HGUGM se incluyó a un total de 110 pacientes: 55 que habían padecido infecciones severas e hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dl) y que recibieron terapia con IGIV (grupo IGIV), y otros 55 que no habían contraído infecciones severas ni habían sido tratados con IGIV (grupo no IGIV). Entre otras complicaciones infecciosas severas se incluyeron neumonías, mediasinitis, aspergilosis invasiva e infección/reactivación o enfermedad por citomegalovirus. La demografía y los eventos clínicos acaecidos durante el año de seguimiento post-TC fueron similares en ambos grupos, con la única excepción de que en el grupo IGIV se observó, antes del inicio del tratamiento con IGIV, una mayor incidencia de los episodios de rechazo, lo cual estaría relacionado con la mayor prevalencia de infecciones en este grupo. El protocolo de terapia con IGIV en la Unidad de Trasplante Cardíaco del HGUGM se describe en la Tabla 1.

TABLA 1

Protocolo para la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes sometidos a trasplante de corazón e infección severa de la Unidad de Trasplante Cardíaco del HGUGM

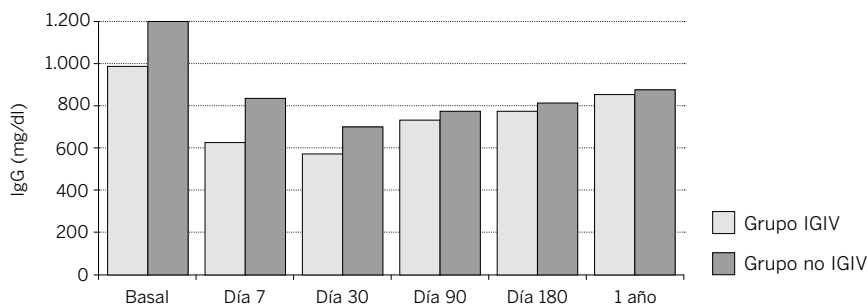
- Indicación de la terapia sustitutiva con IGIV: hipogammaglobulinemia IgG < 600 mg/dl (nefelometría) + infección severa (según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* y que requiere terapia antimicrobiana intravenosa)
- Momento de la indicación: después del diagnóstico de la infección y tras la confirmación de la presencia de hipogammaglobulinemia IgG
- Preparado: Flebogamma® IV (gammaglobulina humana polivalente al 5%). Contenido de sodio < 3,2 mmol/l; azúcares: D-sorbitol. Osmolaridad 240-350 mOsm/kg. Media del título de anticuerpos anti-citomegalovirus (testados en 498 lotes de IGIV): 30,59 ± 5,35 unidades del Instituto Paul Ehrlich/ml
- Periodicidad entre infusiones de IGIV variable: 1-3 semanas
- Dosis y velocidad de infusión: 0,2-0,4 g/kg y 0,01-0,03 ml/kg/min, respectivamente
- Objetivo: alcanzar un nivel de IgG > 700 mg/dl
- Número de infusiones administradas por paciente: mínimo 3 infusiones. Administración a pacientes que no alcanzan el nivel prefijado de IgG: 3-6 infusiones. Pacientes con infecciones muy graves: > 6 infusiones
- Parámetros de monitorización inmunológica: IgG sérica, subclases de IgG, anticuerpos específicos (anticuerpos anti-toxide tetánico, anti-polisacárido de neumococo y anti-antígeno de superficie de hepatitis B)
- Parámetros de seguridad: transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), urea, creatinina
- Tiempos de evaluación: día 7, 30, 90, 180, 1 año tras el TC
- Media de tiempo postrasplante de la primera infusión: 2,47 meses (intervalo 1-10 meses). El 87% de las infusiones se iniciaron durante los primeros 3 meses

Mediante la terapia con IGIV se consiguió la reconstitución de las concentraciones de IgG (Figura 2). Asimismo, en el grupo IGIV se observó un incremento significativo de algunos anticuerpos específicos, como los anticuerpos anti-toxoide tetánico o los anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Tras la terapia con IGIV se evidenció una disminución significativa de la prevalencia de infecciones. Los pacientes que recibieron más de 6 infusiones de IGIV alcanzaron niveles significativamente más altos de IgG al año post-TC. Por otra parte, durante el seguimiento de este estudio no se presentaron acontecimientos adversos moderados o severos, signos de daño hepático o renal ni eventos trombóticos relacionados con la terapia sustitutiva, por lo que puede considerarse que el tratamiento sustitutivo con IGIV es seguro en el TC. Es relevante apuntar que el TC es el segundo procedimiento médico-quirúrgico que genera un mayor gasto económico en nuestro país tras el trasplante de pulmón, situándose su coste en aproximadamente 109.000 € por procedimiento. Además, cada episodio de infección en un trasplantado de corazón puede llegar a representar un gasto de hasta 40.000 €, de manera que 10 episodios de infección severa en TC pueden conllevar un gasto de hasta 400.000 €.

Tomando en cuenta todas estas consideraciones clínicas y económicas, resulta justificado evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes con TC que desarrollen hipogammaglobulinemia IgG tanto con finalidad terapéutica –a partir del momento en que padecen un primer episodio de infección severa–, como con finalidad profiláctica. Recientemente, hemos puesto en marcha un protocolo que se aplicará a todos los pacientes que presenten hipogammaglobulinemia

FIGURA 2

Reconstitución de niveles de IgG tras la terapia sustitutiva con IGIV en pacientes con trasplante cardíaco, infecciones severas e hipogammaglobulinemia IgG



IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

En esta gráfica se observa una normalización de los niveles de IgG en los pacientes que fueron tratados con IGIV a partir del día 90, cuando la mayoría de los pacientes ya han iniciado la terapia sustitutiva.

IgG (< 500 mg/dl) tras TC en cualquiera de los controles programados durante los primeros 3 meses después del TC, pues hemos demostrado que el 70% de pacientes con estos niveles de IgG desarrollarán infecciones en el período post-TC⁵.

Perspectivas de futuro

El modelo propuesto para la identificación de marcadores inmunológicos predictivos de infección, con evaluación posterior de la sustitución del déficit inmunológico (cuando ello es posible), es aplicable en otros trasplantes de órgano sólido, así como en otras patologías en las que las intervenciones terapéuticas puedan resultar en una inmunodeficiencia secundaria.

En el caso del TC, se tiene previsto validar a nivel internacional algunos marcadores que debieran ser incluidos en protocolos de seguimiento, como la IgG sérica, la cuantificación de C3, algunos anticuerpos específicos –como los anticuerpos anti-polisacárido de neumococo o los anticuerpos anti citomegalovirus– así como pruebas funcionales, por ejemplo el estudio de producción de interferón-gamma por linfocitos T CD8⁺ tras estímulo con antígenos del citomegalovirus. La estrategia a seguir incluye la evaluación combinada de varios marcadores que conformen perfiles de inmunocompetencia. Dichos perfiles, a su vez, pueden servir de base para el diseño de marcadores de farmacogenómica y proteómica en este campo.

REFERENCIAS

1. Brestrich G, Zwinger S, Fischer A, et al. Adoptive T-cell therapy for a lung transplanted patient with severe CMV disease and resistance to antiviral therapy. *Am J Transplant* 2009;9:1679-84.
 2. Sarmiento E, Rodríguez-M J, Lanio N, et al. Risk Factors of hypogammaglobulinemia in heart transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8 (Suppl 2):569.
 3. Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Fernandez-Yañez J et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2006;8(1):49-53.
 4. Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Muñoz P, et al. Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):4046-9.
 5. Carbone J, Mawhorter S, Yamani M, Avery M. Immunoglobulins in cardiothoracic transplant infections: prophylaxis and treatment. *J Heart Lung Transplant*. In press 2011.
-

Inmunomodulación en la dermatopolimiositis

Francisco Javier López Longo

Servicio de Reumatología,

Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid

Incidencia y patogénesis de la dermatopolimiositis

La dermatopolimiositis, o polimiositis-dermatomiositis (PM-DM), es una conectivopatía autoinmune de escasa frecuencia en la que la principal diana de los autoanticuerpos es el tejido muscular. Los autoanticuerpos de la PM-DM son muy variados y constituyen grupos serológicos que se utilizan para clasificar a este trastorno según grupos serológicos o síndromes, siendo los mejor descritos el *síndrome anti-sintetasa*, el *anti-Mi2* y el *anti-señal de partículas de reconocimiento (anti-SRP)*. Los grupos serológicos referidos no sólo explican las distintas manifestaciones de la enfermedad, sino que también fundamentan su abordaje terapéutico.

Aunque la PM-DM es una enfermedad grave, su tasa de mortalidad no es tan alarmante. En una investigación retrospectiva sobre factores pronósticos y supervivencia en 110 pacientes con miopatías inflamatorias autoinmunes atendidos en el HGUGM, se observó que la tasa de supervivencia de la PM-DM fue del 95% a 1 año, del 91% a 5 años, del 83% a 10 años y del 74% a 15 años. Las principales causas de muerte fueron las infecciones, la patología cardiovascular, el cáncer y la enfermedad pulmonar intersticial. En el análisis multivariante se halló que los factores pronóstico relacionados con la mortalidad fueron la presencia de manifestaciones pulmonares, la ausencia de manifestaciones articulares, el síndrome de solapamiento, el sexo y la edad del paciente en el momento del diagnóstico¹.

La PM-DM tiene una patogénesis muy compleja, aunque mediante la descripción de algunos de sus aspectos más relevantes se facilitará la comprensión de su abordaje terapéutico. De manera esquemática, puede afirmarse que la inflamación en la PM-DM: 1) está mediada por linfocitos T dirigidos por antígeno, 2) comprende un componente humoral y otro celular, y 3) tiene una patogénesis en la que las citocinas

TABLA 1

Elementos implicados en la patogénesis de la polimiositis-dermatomiositis

Inmunidad celular

- Infiltrado muscular de linfocitos T activados y células mononucleares
- Respuesta proliferativa de células mononucleares hacia músculo autólogo *in vitro*
- Autoanticuerpos específicos de miositis dependientes de linfocitos T CD4⁺
- Patrones restringidos de expresión del gen del receptor de linfocito T
- Citocinas: incremento de interleucinas 1 y 6 en suero del paciente, incremento de factor de necrosis tumoral en músculo

Inmunidad humoral

- Autoanticuerpos
- Inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica y en los capilares musculares
- Presencia de linfocitos B en las lesiones musculares inflamatorias

cumplen un papel relevante (Tabla 1). Otro aspecto a destacar es que el patrón de infiltrados celulares no es el mismo en la polimiositis que en la dermatomiositis. En la polimiositis, el infiltrado se localiza en el endomisio y está compuesto por linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y macrófagos, siendo los inmunocomplejos y los anticuerpos los responsables de la destrucción tisular. En cambio, en la dermatomiositis, el infiltrado celular es perivascular, está compuesto por linfocitos B, linfocitos T CD4⁺ y complejos de ataque a membrana C5-9, mientras que las causantes de la destrucción tisular son la citólisis y la disfunción muscular.

Tratamiento farmacológico en la polimiositis y la dermatomiositis

Antes de profundizar en este aspecto, conviene avanzar que actualmente no se dispone de evidencia científica clara en lo que se refiere al tratamiento farmacológico de la polimiositis y la dermatomiositis. Ello se debe, básicamente, al hecho de que ambas enfermedades son graves y muy poco frecuentes, lo que dificulta, desde la perspectiva casuística y ética, la puesta en marcha de estudios doble ciego y controlados con placebo. En la Tabla 2 se expone un esquema sencillo del tratamiento farmacológico de la PM-DM.

TABLA 2

Esquema del tratamiento de la dermatopolimiositis**Terapia inicial**

- Tratamiento de elección: glucocorticoides
- Inmunosupresores de primera línea (metotrexato, azatioprina, ciclosporina)
- Inmunosupresores de segunda línea (ciclofosfamida, micofenolato mofetil)
- Terapia combinada de glucocorticoides + inmunosupresores

Tratamiento de la dermatopolimiositis refractaria a la terapia inicial^a

- Plasmaféresis (o incluso trasplante de médula ósea)
- Terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)
- Terapias con anticuerpos monoclonales (en particular, rituximab)

^a Con tandas complementarias de glucocorticoides.

Glucocorticoides e inmunosupresores. El tratamiento farmacológico de elección de la PM-DM es la terapia con glucocorticoides, con la que se consigue una respuesta positiva en casi el 70% de los casos. Pese a ello, esta terapia presenta una serie de inconvenientes: no siempre logra la remisión de la enfermedad, con frecuencia provoca efectos adversos serios y resulta ineficaz frente a las manifestaciones pulmonares, cardíacas e intestinales graves. En los pacientes con respuesta insuficiente a la terapia con glucocorticoides, así como en aquellos en quienes esta terapia falla o bien tiene que interrumpirse debido a efectos adversos graves, se indica un tratamiento con inmunosupresores tradicionales, siendo los de primera elección el metotrexato, la azatioprina y la ciclosporina, aunque también pueden ser útiles la ciclofosfamida y el micofenolato. Ya sea de forma complementaria a los glucocorticoides o bien como terapia alternativa, la mayoría de los pacientes con PM-DM requieren, en una u otra fase de la enfermedad, tratamiento con inmunosupresores. Pero los inmunosupresores también poseen inconvenientes, puesto que actúan de forma poco selectiva y pueden provocar efectos secundarios graves. En definitiva, aproximadamente el 25% de los pacientes con PM-DM son refractarios al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores tradicionales por una u otra razón: porque tienen que interrumpirlo debido a los efectos

tos adversos, porque les resulta insuficiente o porque no previene las recidivas de la enfermedad.

Tratamiento de la PM-DM refractaria

El tratamiento de la PM-DM refractaria a las terapias con glucocorticoides y/o inmunosupresores tradicionales incluye varias opciones.

Plasmaféresis. La primera opción es la plasmaféresis, que tiene la ventaja de eliminar los autoanticuerpos e incluso puede –según se ha documentado en algunos casos– reducir la inflamación y proporcionar una buena respuesta. No obstante, la plasmaféresis no está exenta de riesgos y resulta costosa desde un punto de vista económico, por lo que su indicación debería reservarse para pacientes seleccionados. Otra opción teóricamente incluíble es el trasplante de médula ósea, aunque, obviamente, ésta es una estrategia más complicada, más cara y más restringida aun que la que supone la plasmaféresis.

Terapia biológica. Otra alternativa para el tratamiento de la PM-DM refractaria a los glucocorticoides e inmunosupresores es la terapia biológica con alguno de los anticuerpos monoclonales que actúan contra las citocinas y células inflamatorias. El anakinra es un anticuerpo anti-interleucina 1 que se emplea a veces en el tratamiento de la artritis reumatoide pero cuyo uso no se ha aprobado para la PM-DM. Los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-alfa), como el infliximab, el adalimumab y el etanercept, podrían, en teoría, frenar el proceso inflamatorio en las PM-DM, pues se sabe que en este proceso la expresión del TNF-alfa está aumentada. Sin embargo, los resultados obtenidos en las escasas y poco numerosas series de pacientes con estos trastornos en los que se han evaluado tales moléculas son muy controvertidos: en algunos se ha demostrado una mejoría, mientras que en otros no se han observado diferencias frente al tratamiento con inmunosupresores clásicos o incluso se han descrito exacerbaciones sintomáticas tras el inicio del tratamiento. Ello no obstante, aunque no parece constituir una opción óptima, el empleo de anti-TNF-alfa podría contemplarse en casos específicos en que no hubiera otras alternativas. Tampoco hay evidencias de eficacia en la PM-DM por parte del tocilizumab, que actúa contra la interleucina 6; del abatacept, que bloquea la señal de coestimulación de los linfocitos T, ni del belimumab, que inhibe la actividad biológica del linfocito B estimulador (BLyS). Sí existen, en cambio, referencias de buenas respuestas en pacientes con PM-DM sobre el empleo de rituximab, una molécula que actúa sobre los linfocitos B CD20⁺, como ha podido observarse tanto en estudios abiertos² como en una revisión actualizada³.

Terapia con inmunoglobulinas intravenosas. Otra opción son las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), que poseen varios mecanismos de acción que son eficaces para disminuir la inflamación en la PM-DM: bloqueo de los receptores Fc (para la fracción constante), neutralización de los anticuerpos por reacción anti-idiotipo (anti-Id), prevención del depósito de complemento en piel y músculo, bloqueo de la actividad de las fracciones C2 y Cb5-9 e inhibición de la liberación de citocinas⁴ (Tabla 3). De hecho, el empleo de IGIV en la PM-DM está recomendado en las guías terapéuticas

TABLA 3

Mecanismos de acción de las inmunoglobulinas intravenosas que pueden ser eficaces para la disminución de la inflamación en la dermatopolimiositis

- Bloqueo de los receptores Fc (para la fracción constante)
- Neutralización de los anticuerpos por reacción anti-idiotipo (anti-Id)
- Prevención del depósito de complemento en piel y músculo
- Bloqueo de la actividad de las fracciones C2 y Cb5-9
- Inhibición de la liberación de citocinas

de la European Federation of Neurological Societies (EFNS)⁵ y de la Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF)⁶, concretamente con un nivel de evidencia B en la dermatomiositis y un nivel de evidencia C en la polimiositis. En general, la dosis de IGIV empleada en los estudios en pacientes con PM-DM refractaria es de 2 g/kg administrados en cinco infusiones mensuales.

Los resultados obtenidos con esta estrategia terapéutica son muy buenos, sobre todo en lo que se refiere a la disminución de la concentración de autoanticuerpos, y también son aceptables –aunque no de forma tan unívoca– en lo relativo al control sintomático, la normalización de las cifras de las enzimas musculares y la mejoría de las manifestaciones extramusculares. En uno de estos estudios, tras tres años de seguimiento con esta pauta se consiguió que el 50% de los pacientes entrasen en remisión completa y no volvieran a requerir tratamiento⁷. Sin embargo, en la mayor parte de estos estudios no se obtuvieron resultados tan positivos, aunque sí se logró una nada desdeñable tasa de remisiones pasajeras del 80-90%, es decir, la mayoría de los pacientes pudieron disfrutar de períodos de meses o años con ausencia de síntomas y normalización de todos los parámetros referidos, aunque al cabo de dichos períodos tuvieron que reiniciar algún tipo de tratamiento⁸⁻¹⁰.

El principal problema que plantea la terapia con IGIV en los pacientes con PM-DM refractaria es el mantenimiento de cinco infusiones mensuales durante largos períodos de tiempo. Nosotros hemos tenido una experiencia muy interesante con una paciente con PM-DM a quien llevamos atendiendo muchos años: al disminuirle la frecuencia de las infusiones, apreciábamos que volvían a presentarse parámetros de actividad de la enfermedad, en particular un incremento de los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), debilidad muscular y desarrollo de lesiones cutáneas. Sin embargo, si en esos momentos retomábamos el ritmo de infusiones inicialmente previsto, los parámetros referidos volvían a normalizarse. Con el objeto de romper este círculo vicioso, la siguiente vez que retomamos el tratamiento con IGIV le administramos asociada una tanda de rituximab en dosis hematológicas, es decir, cuatro dosis de 500 mg en cuatro semanas, obteniendo buenos resultados, pues sólo al cabo de unos dos años tuvimos que volverle

a administrar este fármaco, aunque en esta oportunidad con un pauta similar a la que se emplea en la artritis reumatoide, o sea, dos dosis de 500 mg. Durante los tres años que han pasado desde entonces, la paciente ha estado asintomática, ha podido suspender casi completamente los glucocorticoides y prácticamente no ha requerido ningún tipo de tratamiento adicional. Cabe destacar que esta paciente ha recibido sólo dos tandas de rituximab a lo largo de casi seis años, mientras que los pacientes con artritis reumatoide requieren dos tandas anuales. Así, pues, en nuestra opinión, la terapia con IGIV complementada con alguna tanda de rituximab ocasional podría ofrecer una solución para pacientes con PM-DM refractaria a los glucocorticoides e inmunosupresores¹¹.

..... REFERENCIAS

1. Laura Nuño, Francisco Javier López Longo, Luis Carreño (no publicado).
2. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis & Care Research* 2010;62:1328-34.
3. Ríos-Fernández R, Callejas-Rubio J-L, 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
4. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
5. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B; EFNS. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
6. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21 (2 Suppl 1):S57-107.
7. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis. *Ar Rheum* 2002;61:37-41.
8. Danieli MG, Calcabrini L, Marchetti A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in autoimmune diseases. *Recenti Prog Med* 2007;98(6):322-6.
9. Saito E, Koike T, Hashimoto H, et al. Efficacy of high dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid resistant polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatol* 2008;18(1):34-44.
10. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis. A series of 73 patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:1748-55.
11. Sánchez-Ramón S, Ravell JC, de la Torre I, et al. Long-term remission of severe refractory dermatopolymyositis with a weekly-scheme of immunoglobulin followed by rituximab therapy. *Rheumatol International* 2010;30:817-9.

Inmunomodulación en los fallos de implantación tras fertilización *in vitro* asociada a expansión de linfocitos NK

Silvia Sánchez-Ramón^a, Áurea García-Segovia^b, Manuela Moraru^a, Javier Carbone^a, Diana Alecsandru^a, Juana Gil^a, Margarita Rodríguez-Mahou^a, Bárbara Alonso^a, Ángel Aguarón^c, Virginia Ortega^c, José Luis Vicario^d, Pedro Caballero^b y Eduardo Fernández-Cruz^a

^aUnidad de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid; ^bClínica Tambre, Madrid; ^cDepartamento de Obstetricia y Ginecología, HGUGM, Madrid y ^dCentro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

Antecedentes

Actualmente se utiliza el concepto «fallo gestacional recurrente» (FGR) para agrupar dos situaciones clínicas bien diferenciadas: el «aborto recurrente», que hace referencia a un mínimo de dos pérdidas de embarazo reconocidas clínicamente antes de la semana 20 de la gestación, y el «fallo de implantación recurrente», correspondiente a tres o más fallos de implantación tras fertilización *in vitro* con embriones de buena calidad en cada transferencia y en mujeres menores de 37 años de edad. Según datos epidemiológicos recogidos en Europa y Estados Unidos, cada una de estas dos situaciones clínicas afecta hasta a un 5% de las mujeres que desean quedar embarazadas. Se estima que en España ocurren 90.000 casos de abortos recurrentes por año–, de manera que ambas situaciones, en conjunto –es decir, el FGR– afectan aproximadamente al 10% de mujeres que desean quedar embarazadas. Se trata, pues, de un problema prevalente en nuestro medio^{1,2}.

El FGR tiene una etiología compleja. En alrededor del 40% de los casos presenta una etiología conocida, ya sea de tipo genético, anatómico, hormonal o infeccioso. Sin embargo, cerca del 60% de los casos son de etiología no filiada. El 70% de los FGR de etiología no filiada se asocian a la presencia de alteraciones inmunológicas, una circunstancia que apoyaría la implicación de los mecanismos aloinmunes y/o autoinmunes como causa de la pérdida embrionaria; otro 20% se asocia a trombofilia aislada, mientras que en el 10% restante no se encuentra ninguna causa que pueda justificar la pérdida embrionaria o fetal³.

La tolerancia del feto semiallogénico a lo largo de la gestación es posible gracias a uno de los mecanismos más importantes en que participa la placenta: la modulación del

sistema inmunológico materno. En el estroma decidual de la placenta están presentes varios tipos de células inmunitarias de origen materno: el 70% de ellas son linfocitos *natural killer* o asesinos naturales (NK), mientras que el resto corresponde a linfocitos T reguladores (Treg), linfocitos T CD8⁺, células de estirpe mieloide y macrófagos. Evidencias experimentales han demostrado que las linfocitos NK –cuyas funciones aún no han sido completamente definidas– desempeñan un papel fundamental, tanto en lo que respecta a la inmunomodulación y a la tolerancia al feto, como en la angiogénesis y la remodelación de las arterias espirales uterinas, ambos procesos indispensables para conseguir que el feto reciba un flujo sanguíneo adecuado.

El incremento de linfocitos NK en sangre periférica –y su función citotóxica– se asocia tanto globalmente a los FGR en conjunto como de forma independiente a los abortos recurrentes y a los fallos de implantación. En este sentido, conviene aclarar que si bien se ha demostrado la existencia de una correlación entre las concentraciones de linfocitos NK en sangre periférica con las concentraciones de estas células en la decidua placentaria (uNK), existen diferencias fenotípicas significativas entre ambas poblaciones, por lo que se postula que los linfocitos uNK podrían experimentar un proceso de diferenciación fenotípica a nivel local.

Mediante la terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se han obtenido resultados beneficiosos en varias series de pacientes con FGR y expansión de linfocitos NK^{4,5,6}. Las IGIV ejercen numerosas funciones inmunomoduladoras sobre los distintos componentes del sistema inmunológico y, en lo que respecta a los linfocitos NK, se ha visto que reducen su proporción en sangre periférica y su activación *in vivo*, así como su actividad citotóxica *in vitro*⁷.

Terapia con inmunoglobulinas intravenosas en mujeres con FGR y expansión de linfocitos NK

En el HGUGM, hemos realizado un seguimiento de 31 mujeres con FGR, 15 con abortos recurrentes y 16 con fallo de implantación recurrente. Todas ellas presentaban expansión de linfocitos NK con valores superiores al 12% (media del 18%): este punto de corte es el propuesto por Carolyn Coulam en su primera publicación y el que se sigue utilizando en diferentes estudios clínicos³. Con el fin de poder interpretar los valores de linfocitos NK que se iban a evaluar a lo largo del seguimiento, seleccionamos un grupo control con 71 mujeres embarazadas sanas y también hicimos evaluaciones en mujeres no embarazadas sanas el día 1 ($n = 34$) y el día 14 ($n = 34$) del ciclo menstrual.

Todas las pacientes con FGR se sometieron a una evaluación preconcepcional completa: historia clínica y examen físico completos, cariotipo –a los dos miembros de la pareja–, histerosalpingografía seguida de histeroscopia o laparoscopia –en los casos en que estaba indicado–, hemograma, niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) y prolactina –en los casos en que estaba indicado–, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I IgG e IgM, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anti-transglutaminasa 1, subpoblaciones linfocitarias, factor C4 del complemento y tipaje HLA de clase I y II –a los

dos miembros de la pareja-. El inmunofenotipo en sangre periférica se realizó por citometría de flujo a cuatro colores (FACSCalibur, Becton Dickinson) mediante análisis en plataforma única, que identifica la población CD3-CD16⁺ y/o CD56⁺ para los linfocitos NK y la población CD3⁺ CD56⁺ para la población NKT-like.

Las mujeres embarazadas con FGR y expansión de células NK recibieron tratamiento con IGIV según el protocolo siguiente: durante las primeras 13 semanas de gestación utilizamos una pauta de inducción consistente en dosis de IGIV de 400 mg/kg los días 0 (transferencia del embrión) y 15 (gestación bioquímica), seguidas de infusiones cada tres semanas; en relación con la terapia a administrar a partir del segundo trimestre -cuando el riesgo de pérdida fetal es menor-, hemos consensuado en nuestra Unidad de Inmunología Clínica del HGUGM una pauta de mantenimiento con igual frecuencia de las infusiones pero en dosis de 200 mg/kg.

Los resultados clínicos obtenidos con este protocolo de terapia con IGIV se muestran en la Tabla 1. Como datos más relevantes respecto a la eficacia clínica de las IGIV en esta indicación, destaca la tasa de recién nacidos vivos, que se situó en el 93,33% en las embarazadas con antecedentes de abortos recurrentes y en el 81,25% en embarazadas con antecedente de fallo de implantación recurrente. Además, tal y como se documenta en la bibliografía, hemos podido confirmar que existe un subgrupo de pacientes con antecedentes de aborto recurrente y expansión de linfocitos NK que se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en un pequeño porcentaje de pacientes. La

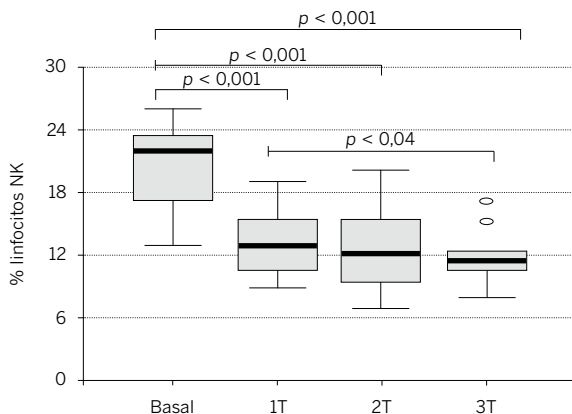
TABLA 1

Efecto de la terapia con IGIV en mujeres embarazadas con proporciones basales de linfocitos NK elevadas y antecedentes de fallo gestacional recurrente

Variable	Antecedentes de aborto recurrente	Antecedentes de fallo de implantación recurrente
<i>n</i>	15	16
Edad (años) (media ± DE)	35,78 ± 4,42	37,85 ± 4,11
Abortos previos	3,07 ± 1,64	2,70 ± 1,06
Fallos de implantación previos	-	5,60 ± 3,20
Tasa de embarazos	(100%)	93,75%
Tasa de recién nacidos vivos	93,33%	81,25%
Anticuerpos antifosfolípido	2 (13,33%)	0

FIGURA 1

Efecto de la terapia con IGIV sobre el porcentaje de linfocitos NK en mujeres con fallo gestacional recurrente



En esta gráfica se aprecia el efecto de la terapia con IGIV sobre el porcentaje de linfocitos NK en mujeres con fallo gestacional recurrente previamente a la gestación (basal) y en los tres trimestres del embarazo (1T, 2T y 3T). Cada caja muestra la mediana (línea gruesa) y los percentiles 25 y 75. Las barras de error representan los valores más alto y más bajo en cada grupo.

terapia con IGIV en esta patología de base inmunológica en mujeres con FGR consiguió una reducción significativa –prácticamente la normalización– de las proporciones circulantes de linfocitos NK desde el primer trimestre del embarazo, así como un progresivo descenso de estos valores hasta el final de la gestación (Figura 1).

Conclusiones

- Nuestros datos sugieren que la expansión de los linfocitos NK puede desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del fallo gestacional recurrente (FGR).
- La expansión de linfocitos NK se observa también en un subgrupo de pacientes con antecedentes de aborto recurrente y presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, habiéndose atribuido la mencionada expansión a reacciones específicas mediadas por estos anticuerpos.
- El tratamiento con IGIV en mujeres con fallo gestacional de etiología no filiada asociado a expansión de linfocitos NK constituye una estrategia terapéutica segura y eficaz que mejora significativamente las tasas de embarazo y de recién nacidos vivos en pacientes con esta patología de base inmunológica.

..... REFERENCIAS

1. Karmaus W, Juul S, European infertility and subfecundity group. Infertility and subfecundity in population-based samples from Denmark, Germany, Italy, Poland and Spain. *Eur J Pub Health* 1999;9:229-35
2. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744-54.
3. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, Thomason EJ, Beaman KD. Systemic CD56⁺ cells can predict pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1995 Jan;33(1):40-6.
4. Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *J Assist Reprod Genet* 2006;23:1-13.
5. Oliver-Miñarro D, Gil J, Aguaron A, Rodríguez-Mahou M, Fernandez-Cruz E, Sánchez-Ramón S. NK cell expansion in obstetrical antiphospholipid syndrome: Guilty by association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:227.
6. van den Heuvel MJ, Peralta CG, Hatta K, Han VK, Clark DA. Decline in number of elevated blood CD3⁺ CD56⁺ NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:447-459.
7. Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends Immunol* 2008;29(12):608-15.

.....

Inmunomodulación en las uveítis recurrentes mediadas inmunológicamente

José María García Ruiz de Morales

*Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica,
Hospital de León, León*

Uveítis recurrentes: etiología y patogénesis

El término uveítis comprende un conjunto heterogéneo de entidades clínicas caracterizadas por la inflamación de la úvea. Dependiendo de la localización, se clasifican en anteriores (afectan al iris y el cuerpo ciliar), intermedias (afectan a la pars plana), posteriores (afectan a la coroides, la retina y la papila del nervio óptico) o panuveítis. Otros rasgos relevantes de la uveítis son su carácter recurrente y su capacidad de provocar una pérdida de visión definitiva; de hecho, en nuestro país, la uveítis constituye la tercera causa de *ceguera* (pérdida de más de un 90% de la agudeza visual). Sin embargo, pese a su naturaleza recurrente, estas graves secuelas de la uveítis pueden prevenirse mediante la instauración de un tratamiento precoz.

La uveítis tiene una etiología variada. En el 25% de los casos, es de origen infeccioso (toxoplasmosis, infección herpética, tuberculosis, sífilis). En aproximadamente el 20% de los casos, está asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas, como la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis y la esclerosis múltiple, o bien relacionadas con enfermedades asociadas al HLA-B27, como la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva o la enfermedad inflamatoria intestinal. En el 6-8% de los casos, se trata de una uveítis «mascarada», que aparece a consecuencia de procesos neoplásicos o bien no neoplásicos, como isquemia, malformaciones o dispersión pigmentaria. Cerca del 50% son idiopáticas¹. En este capítulo nos referiremos exclusivamente a las uveítis asociadas a enfermedades sistémicas de naturaleza inmunológica y a las uveítis idiopáticas, probablemente mediadas también por mecanismos inmunes. En conjunto, podemos considerarlas como «uveítis no infecciosas recurrentes» y representan casi el 70% de las uveítis.

McGonagle y McDermott propusieron una clasificación clínico-patogénica de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos según prevalecieran en su patogéne-

sis los componentes autoinflamatorios o los componentes autoinmunes. En un extremo de este espectro se encontrarían las enfermedades raras autoinflamatorias monogénicas; en el otro extremo se situarían las también raras enfermedades autoinmunes monogénicas, y entre ambas se ubicarían las enfermedades autoinflamatorias poligénicas, las enfermedades con patrón mixto y las enfermedades autoinmunes poligénicas clásicas, que en conjunto constituyen la gran mayoría de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunes. Como se puede observar en la Tabla 1, las uveítis no infecciosas recurrentes incluyen entidades clasificadas en los cinco grupos de las enfermedades referidas².

Los modelos animales experimentales han contribuido enormemente al conocimiento etiopatogénico de las uveítis. Se cuenta con modelos experimentales de uveítis anterior que reproducen las características patogénicas de enfermedad autoinflamatoria (inoculación de lipopolisacáridos procedentes de gérmenes Gram⁻, inicio en cuestión de horas e infiltración de neutrófilos constante)³. Asimismo, se dispone de modelos experimentales de uveítis posterior que reproducen las características patogénicas de enfermedad autoinmune (inoculación sistémica de IRBP –una proteína ligada a fotorreceptores– en adyuvante completo de Freund [CFA], inicio en cuestión de días o semanas e infiltrado de linfocitos T CD4⁺ [Th1 y Th17] constante)⁴. El principal interés de estos modelos es que, al ofrecer información sobre la patogénesis, permiten hacer un uso racional de la terapia inmunosupresora e inmunomoduladora. Así, en el caso de la uveítis autoinmune, y según cómo se presente inicialmente el antígeno al sistema inmunológico, se ha demostrado que tanto los linfocitos Th1 como los Th17 pueden desempeñar un papel patogénico decisivo. Así también, estos modelos han mostrado que los Th17 son dominantes cuando el trastorno se induce por inmunización con antígenos retinales en líquido CFA, y que, en cambio, no lo son y prevalece la respuesta Th1 cuando los antígenos no se inoculan en CFA sino que la inducción se hace con células dendríticas estimuladas *in vitro* con IRBP. Finalmente, estos modelos evidencian que, tanto en la uveítis autoinmune como en la autoinflamatoria, la molécula clave en la génesis del daño tisular es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

Tratamiento farmacológico e inmunomodulador

Hasta el año 2005 no existían criterios estandarizados para el tratamiento de las uveítis no infecciosas recurrentes. Pero ese año, el grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de la uveítis (Standardization of Uveitis Nomenclature [SUN] Working Group) elaboró una serie de guías terapéuticas en las que se concluía que el tratamiento de elección de la «uveítis no infecciosa recurrente» era la terapia con glucocorticoides sistémicos; no obstante, si al cabo de tres meses, a causa de la inflamación, los glucocorticoides no se podían interrumpir, discontinuar o reducir a dosis inferiores a 10 mg de prednisona diarios, se recomendaba una terapia con inmunomoduladores, tanto para prevenir los conocidos efectos adversos de los glucocorticoides como para orientar el tratamiento hacia la corrección de los mecanismos patogénicos y, con ello, intentar conseguir la remisión⁵. Sin embargo, Nguyen y colaboradores han constatado que, a día de hoy, y pese al esfuerzo que ha venido realizando el grupo de trabajo SUN, la mayor parte de los especialistas en uveítis tratan la uveítis no infecciosa recurrente con terapias de glucocorticoides no estandarizadas y de una duración muy superior a

TABLA 1

Las uveítis mediadas por mecanismos inmunológicos, según la clasificación etiopatogénica propuesta por McGonagle y McDermott²

Etiopatogenia	Enfermedad
Enfermedades autoinflamatorias monogénicas raras	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre mediterránea familiar • Síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis • Síndrome de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D • Pioderma gangrenosa y acné • Síndrome de Blau (uveítis)*
Enfermedades autoinflamatorias poligénicas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa* • Enfermedades degenerativas (p. ej., artrosis) • Gota, pseudogota y otras artropatías por cristales • Artritis reactiva, artritis psoriásica • Artritis inflamatoria autolimitada (tipo reumatoide) • Enfermedades metabólicas y/o congénitas con inflamación • Vasculitis no asociadas a anticuerpos • Uveítis idiopática* • Enfermedades asociadas a acné y acneiformes • Encefalomiелitis diseminada aguda y otras neuropatías • Sarcoidosis y otras enfermedades asociadas a eritema nodoso*
Enfermedades de patrón mixto	<ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis anquilosante • Artritis reactiva* • Psoriasis y artritis psoriásica* • Síndrome de Behçet* • Uveítis asociada al antígeno HLA-B27*
Enfermedades autoinmunes poligénicas clásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Uveítis autoinmune (oftalmía simpática)* • Enfermedad celíaca • Cirrosis biliar primaria • Gastritis autoinmune y anemia perniciosa • Enfermedad tiroidea autoinmune • Enfermedad de Addison • Pénfigo, penfigoide y vitiligo • Miastenia gravis • Dermatomiositis, polimiositis y esclerodermia • Síndrome de Goodpasture • Vasculitis con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos* • Diabetes tipo 1 • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico*
Enfermedades autoinmunes monogénicas raras	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)* • Inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatías ligadas al cromosoma X (IPEX)* • Distrofia ectodérmica autoinmune (APECED)*

* Uveítis presente como característica principal del trastorno o como manifestación.

la recomendada (de una media de 23 meses)⁶. Los mismos autores explican que esto se debe, en parte, a la falta de criterios de evidencia sobre el tratamiento de estas enfermedades (pocos estudios clínicos aleatorizados, ausencia de estudios extensos y carencias en los conocimientos fisiopatológicos); pero además han constatado que, sorprendentemente, el 75% de los especialistas que atienden a estos pacientes reconocen desconocer la existencia de las referidas guías terapéuticas⁶.

Sin embargo, los tiempos están cambiando en lo que se refiere al tratamiento inmunomodulador de la uveítis, y si bien es cierto que todavía sigue vigente la «terapia clásica» con glucocorticoides –e inmunosupresores, si es necesario–, y con sus igualmente clásicos efectos adversos, también lo es que ahora disponemos del tratamiento con fármacos biológicos. No obstante, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los agentes biológicos disponibles en la actualidad no bloquean específicamente las vías patogénicas activadas por el antígeno y por ello, en general, se indican como terapia de rescate, y sólo en algunos casos, en concreto en las uveítis autoinflamatorias, se recomiendan como terapia de inicio. Es probable que en un futuro cercano se desarrollen medicamentos biológicos mucho más específicos, que actúen selectivamente sobre las distintas vías específicas activadas por el antígeno y que, por lo tanto, sí podrán utilizarse en protocolos en la mayor parte de las uveítis no infecciosas recurrentes de forma precoz. Y también es posible, aunque esto de momento quede más lejos en el tiempo, que algún día dispongamos del tratamiento ideal de las uveítis autoinmunes, es decir, una terapia que induzca la tolerancia frente al antígeno y procure, por lo tanto, la curación de la enfermedad.

Los fármacos biológicos con los que se tiene más experiencia en el tratamiento de las uveítis no infecciosas recurrentes son los *antagonistas del TNF-alfa* (anti-TNF-alfa), como el infliximab, el adalimumab y el etanercept; los *antagonistas de la interleucina 1* (anti-IL-1), como el anakinra, el canakinumab y el rilonacept; los *anti-CD20*, como el rituximab, y, por último, *el interferón alfa-2a* (IFN alfa-2a). Con otros agentes biológicos nuevos que actúan selectivamente sobre otras moléculas, como los *anti-interleucina 6* (tocilizumab), *anti-interleucina 12/23* (ustekinumab) y *anti-interleucina 17* (AIN457), se tiene todavía poca experiencia, aunque es muy probable que estas moléculas acaben por ocupar su lugar específico en el tratamiento de las uveítis recurrentes.

Los anti-TNF-alfa son los agentes biológicos estrella en el tratamiento de la uveítis recurrente, ya que no sólo ejercen una acción antiinflamatoria, sino probablemente también un efecto inmunomodulador, a la vez que presentan un perfil de seguridad relativamente bueno. En este sentido, los anti-TNF-alfa en las uveítis recurrentes incrementan el número y la función de los linfocitos reguladores (Treg) en la uveítis activa, lo cual es muy importante si se tiene en cuenta que la concentración de Treg es menor en los pacientes con uveítis activa que en aquellos con uveítis inactiva y que las concentraciones elevadas de Treg se correlacionan directamente con la remisión clínica de la uveítis^{7,8}. Nosotros utilizamos habitualmente infliximab y adalimumab, puesto que el etanercept se ha revelado menos eficaz en la uveítis⁹, y no tenemos experiencia con los anti-TNF-alfa de reciente aparición (golimumab, certolizumab). En general, estos

fármacos los indicamos –más que para determinados tipos de uveítis– en los pacientes que presentan ciertas complicaciones comunes, como edema macular quístico, coriorretinitis o vasculitis.

En cuanto a los anti-IL-1, los utilizamos en casos de uveítis asociadas a criopirinopatías, síndrome de Blau, deficiencia de antagonista del receptor de IL-1 (DIRA) o síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis (TRAPS), en los que hemos obtenido muy buenas respuestas.

Por lo que respecta al IFN alfa-2a, se ha demostrado que incrementa la función de las células dendríticas plasmocitoides, la actividad reguladora de los linfocitos *natural killer* (NK y NKT) y la actividad antiproliferativa, utilizándose con éxito en el tratamiento de la enfermedad de Behçet¹⁰.

Por último, el rituximab (anti-CD20) ha demostrado una cierta capacidad para reducir la concentración de los autoanticuerpos patogénicos y un efecto inhibitor de la activación de los linfocitos T debido a la destrucción de los linfocitos B presentadores del antígeno. En la práctica, el empleo de este agente biológico está aceptado en las uveítis asociadas a entidades tales como vasculitis, artritis reumatoide y escleritis, e incluso en caso de panuveítis¹¹.

Conclusiones y reflexiones

- Las uveítis no infecciosas mediadas por mecanismos inmunológicos constituyen entidades clínicas graves que entrañan un serio riesgo de pérdida de visión y pueden ser causadas por mecanismos de tipo autoinflamatorio o autoinmune.
- Los modelos experimentales de uveítis son útiles para comprender los mecanismos patogénicos y perfilar los mejores tratamientos de esta enfermedad en humanos.
- El conocimiento de los mecanismos patogénicos es un punto clave a la hora de establecer un uso racional de la terapia:
 - La terapia con anti-TNF-alfa, anti-IL-1 y anti-IL-6 ha de ser la de primera elección en las uveítis autoinflamatorias, pero también resulta útil como tratamiento no específico y no patogénico en las uveítis autoinmunes.
 - Las citocinas IL-17 e IL-23 podrían constituir la diana del tratamiento en algunas uveítis.
 - En las uveítis mediadas por Th1, el IFN-gamma y la IL-12 podrían representar dianas más adecuadas para el tratamiento.
- Cuando los fármacos biológicos se utilizan precozmente pueden tener, además de un efecto antiinflamatorio, un efecto inmunomodulador, pudiendo así modificar la evolución natural de la enfermedad.

..... REFERENCIAS

1. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1-2.
2. McGonagle D, McDermott M. A proposed classification of immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.
3. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egberg PR. Endotoxin induced uveitis in rats as a model of human disease. *Nature* 1980;286:611-13.
4. Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, et al. A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different ocular antigens. *J Immunol* 1988; 140(5):1490-5.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 509-16.
6. Nguyen Q, Hatf E, Kayen B, et al. A Cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. *Ophthalmology* 2010; 1:184-90.
7. Sugita S, Yamada H, Kaneko S, Shintaro H, Mochizuki M. Induction by regulatory T cells by infliximab in Behçet's disease. 2010, doi: 10.1167/iovs.10-5916.
8. Calleja S, et al. Adalimumab specifically induces increased regulatory T cells and decreased VEGF in refractory uveitis patients. *Clin Immunol* 2010 (submitted).
9. Lim LL, Fraunfelder F, Rosenbaum JT. Do TNF inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3248-52.
10. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-31.
11. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:223-5.

Inmunomodulación con inmunoglobulinas al 10% en enfermedades neuromusculares

José Luis Muñoz Blanco*

Jefe de la Unidad ELA-Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid

**En colaboración con I. Catalina Álvarez^a, Silvia Sánchez Ramón^b, M. R. Jiménez Bautista^a y R. Moure Romano^a.*

^aUnidad ELA-Neuromuscular, Servicio de Neurología, HGUGM, Madrid. ^bServicio de Inmunología Clínica, HGUGM, Madrid

PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR AUTOINMUNE SENSIBLE A TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Nuestros objetivos en esta revisión son, en primer lugar, discutir aquellos procesos neuromusculares autoinmunes con respuesta favorable al tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y, en segundo lugar, presentar los datos preliminares de un estudio que estamos realizando en colaboración con la Unidad de Inmunología Clínica del HGUGM (Dra. Sánchez Ramón) sobre la inmunomodulación con IGIV al 10% en esta patología.

Para ello, procedimos a revisar la bibliografía sobre ensayos clínicos realizados en las tres últimas décadas, un período en el que se ha acumulado suficiente evidencia de nivel A en favor de la utilización de IGIV en el tratamiento de distintas enfermedades neuromusculares. A pesar de ello, en la actualidad esta evidencia no se ve reflejada en las fichas técnicas de producto de las IGIV, salvo en el caso del síndrome de Guillain-Barré. En el resto de la patología neuromuscular sólo podemos indicar la terapia con IGIV por la vía del uso compasivo.

La patología neuromuscular autoinmune sensible al tratamiento con inmunoglobulinas afecta, mayoritariamente, a la unidad motora, es decir, el conjunto constituido por el cuerpo de la motoneurona espinal o bulbar, su axón motor y la vaina de mielina, la unión neuromuscular presináptica y postsináptica, y las fibras musculares inervadas por la motoneurona correspondiente. Desde un punto de vista clínico, estos trastornos tienen en común el hecho de manifestarse principalmente por una debilidad muscular que, en los casos más graves, conlleva una amenaza vital. En la Tabla 1 se exponen las patologías neuromusculares cuya sensibilidad al tratamiento con IGIV ha sido evaluada en estudios clínicos.

TABLA 1

Patología neuromuscular en la que se ha evaluado la sensibilidad al tratamiento con IGIV

Área afectada/ tipo de neuropatía	Patologías sensibles al tratamiento con IGIV
Motoneurona/ interneurona	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de motoneurona inferior (SMNI) • Síndrome postpolio • Síndrome de la persona rígida (SPR)
Neuropatías	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Guillain-Barré (SGB) • Síndrome de Miller-Fisher (SMF) • Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI) • Neuropatía motora multifocal (NMM) • Neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
Placa motora	<ul style="list-style-type: none"> • Miastenia gravis (MG) • Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL)
Miopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomiositis (DM) • Polimiositis (PM) • Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)

Patología de la motoneurona y la interneurona

Existen datos indirectos que avalan la posible influencia del sistema inmunológico en la patogénesis de algunas enfermedades que afectan a las motoneuronas y a las interneuronas de la médula espinal. En el síndrome de motoneurona inferior se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos (anti-GM1). En el síndrome postpolio se ha observado la presencia de citocinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo, bandas IT oligoclonales correspondientes a inmunoglobulinas M (IgM) anti-poliiovirus e infiltrados inflamatorios en la fibra muscular. Y en el síndrome de la persona rígida se han hallado anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa 65 (anti-GAD65). La terapia con IGIV sólo ha demostrado eficacia de evidencia de clase 1 en relación con este último síndrome.

Neuropatías

En las neuropatías sensibles a IGIV se produce un daño directo en el nervio periférico por depósito de anticuerpos que conduce a pérdida axonal, adelgazamiento de las capas de mielina y formación de los denominados «bulbos de cebolla». En el síndrome de Guillain-Barré se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b y anti-GD2, así como la de fenómenos de mimetismo molecular, por ejemplo, en el caso de *Campylobacter jejuni*. En el síndrome de Miller-Fisher se ha evidenciado la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos del tipo anti-CQ1b en el 95% de los casos. En la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria se ha

observado la existencia de anticuerpos anti-glucolípidos, la activación de linfocitos T y mimetismo molecular en el caso de diversos virus. La neuropatía motora multifocal se asocia en el 50% de los casos a la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos del tipo anti-GM1. En la neuropatía asociada a la gammapatía monoclonal de significado incierto se encuentran anticuerpos anti-glucoproteína asociada a mielina (MAG) y paraproteína del tipo IgM.

Patología de la placa motora

En la miastenia gravis –probablemente uno de los paradigmas de las enfermedades autoinmunes– se detecta con frecuencia la presencia de dos tipos de anticuerpos bien caracterizados: los que actúan contra los receptores nicotínicos de acetilcolina (anti-RACH) (85-90% de los casos) y los que lo hacen contra el receptor tirosinasa específico de músculo (anti-MuSK) (5%), que actúan contra la placa motora del músculo o porción postsináptica de la unión neuromuscular. En el síndrome miasténico de Eaton-Lambert se observa la presencia de anticuerpos anti-canales de Ca^{++} P/Q (85%) y anti-SOX1 (50%), aunque estos últimos sólo están presentes cuando el trastorno se asocia a cáncer (paraneoplásico), y no cuando es de origen autoinmune aislado.

Miopatías

La contribución del sistema inmunológico en la patogénesis de las miopatías primarias inflamatorias ha sido claramente demostrada. En la polimiositis y en la miositis por cuerpos de inclusión se detecta la presencia de linfocitos CD8⁺ citotóxicos en la fibra muscular. En la dermatomiositis se encuentran fragmentos de complemento y de complejo de ataque a la membrana (MAC) en la sangre y en los capilares de las fibras musculares. Además, en la dermatomiositis se ha demostrado que el tratamiento con IGIV es capaz de revertir los efectos de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en el músculo.

Eficacia de la terapia con IGIV en la patología neuromuscular: antecedentes

La terapia con IGIV ofrece efectos potencialmente beneficiosos en las enfermedades neuromusculares en cuya patogénesis interviene el sistema inmunológico gracias a las siguientes propiedades: 1) disminuye la producción de anticuerpos y la actividad de los anticuerpos anti-idiotipo, 2) frena la activación del complemento y la interacción con el MAC, 3) regula a la baja la producción y actividad de las citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión y 4) modula la expresión y función de los receptores fc de los macrófagos (Tabla 2).

Existe evidencia de clase I y nivel A que avala la eficacia de la terapia con IGIV para el síndrome de Guillain-Barré en adultos, la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, la neuropatía motora multifocal, la miastenia gravis, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert, la dermatomiositis y el síndrome de la persona rígida (en este último caso, sólo evidencia de clase I)¹⁻⁷. Entre la bibliografía disponible, cabe destacar el estudio de Zinman y colaboradores, en el que se evidencia el beneficio obtenido en las primeras cuatro semanas de la terapia con IGIV frente a placebo en las crisis de miastenia gravis en pacientes ingresados en la UCI⁴. También es interesante mencionar el estudio

TABLA 2

Efectos beneficiosos (teóricos) de la terapia con IGIV en patologías neuromusculares en cuya patogénesis interviene el sistema inmunológico

Mecanismos de acción de las IGIV	Patologías teóricamente susceptibles a los mecanismos inmunológicos
<ul style="list-style-type: none"> ↓ Producción anticuerpos ↓ Actividad anticuerpos anti-idiotipo 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Guillain-Barré (SGB) • Miastenia gravis (MG) • Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL) • Neuropatía motora multifocal (NMM)
<ul style="list-style-type: none"> ↓ Activación del complemento ↓ Interacción con el MAC 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomiositis (DM) • Síndrome de Guillain-Barré (SGB) • Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI) • Miastenia gravis (MG)
<ul style="list-style-type: none"> ↓ Citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomiositis (DM) • Polimiositis (PM) • Miositis por cuerpos de inclusión (MCI) • Síndrome de Guillain-Barré (SGB) • Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI) • Neuropatía motora multifocal (NMM)
<ul style="list-style-type: none"> Modulación de la expresión y función de receptores Fc de macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomiositis (DM) • Polimiositis (PM) • Miositis por cuerpos de inclusión (MCI) • Síndrome de Guillain-Barré (SGB) • Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)

retrospectivo de Kuitvaard y colaboradores, quienes observaron que la mayoría de los pacientes adultos con síndrome de Guillain-Barré responden bien a las dos semanas de iniciada la terapia con IGIV⁵. Igualmente destacable es el trabajo prospectivo llevado a cabo por Huges y colaboradores, quienes observaron que la terapia con IGIV mejora significativamente la evolución de la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria y ofrece beneficios similares en concentraciones del 5% o del 10%, tanto en lo que respecta a eficacia como a incidencia de efectos adversos⁶. Asimismo, es interesante el estudio realizado por Cats y colaboradores, en el que se demuestra que la terapia con IGIV al 10% fue bien tolerada en pacientes con neuropatía motora multifocal, en quienes consiguió mantener estables los valores de las escalas de fuerza y discapacidad y, en cambio, permitió reducir en un 85% el número de infusiones necesarias⁷. Por último, cabe mencionar un estudio publicado recientemente en el que se identificaron

y compararon los efectos adversos de distintos preparados de IGIV en pacientes con patología neuromuscular y en el que se observó que la incidencia de efectos adversos era similar con preparados de IGIV al 10% y al 5%⁸.

ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE EVALUACIÓN DE TOLERANCIA Y EFICACIA DE LAS IGIV AL 10% EN PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR

En la Unidad ELA-Neuromuscular, hemos puesto en marcha un estudio observacional prospectivo en el que se evalúa la tolerancia y la eficacia de la terapia de IGIV al 10% en pacientes con patología neuromuscular. Sus objetivos son evaluar la respuesta clínica y la tolerancia de esta terapia, pero también reducir el número de infusiones y el tiempo de administración, para así mejorar el rendimiento de nuestro hospital de día, que sólo dispone de dos puestos de tratamiento. El estudio, aún en curso, tendrá una duración de un año. Los criterios de inclusión son: edad del paciente (18-80 años); diagnóstico previo de dermatomiositis, polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, neuropatía motora multifocal, miastenia gravis, síndrome miasténico de Eaton-Lambert, síndrome de la persona rígida o síndrome de la neurona motora inferior; tratamiento previo con IGIV al 5% en nuestra Unidad, y consentimiento informado firmado por el paciente. Los criterios de exclusión son: hipersensibilidad a IGIV, déficit de inmunoglobulina A (IgA), embarazo, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica. Durante el estudio se toman muestras de sangre de los pacientes con objeto de evaluar las concentraciones de citocinas séricas antes y después de las infusiones de IGIV.

Las dosis de IGIV al 10% son de 0,4-1,0 g/kg de peso corporal/día (hasta un máximo de 2 g cada 2-5 días). La primera infusión se realiza a lo largo de 210 minutos y, si se tolera bien, las siguientes se administran en sólo 150 minutos. La velocidad de administración es menor al inicio de la infusión y se va incrementando de forma progresiva, aunque se ajusta continuamente según la tolerancia del paciente (presencia de fiebre, hipertensión o hipotensión, mialgias, cefalea y/o prurito). Cabe señalar que, en nuestra Unidad, la duración estándar de la infusión de IGIV al 5% es de 5-6 horas, de manera que con la aplicación de este nuevo protocolo de IGV al 10% cada sesión podría requerir sólo entre 2,5 y 3,5 horas.

En cuanto a las escalas clínicas de evaluación, utilizamos el cuestionario de efectos adversos, la escala MRC (del Medical Research Council) de balance muscular, la escala funcional de Rankin, el test de marcha de 6 minutos, la espirometría manual (haciendo hincapié en la capacidad vital forzada en sedestación), la escala INCAT-ODDS (en neuropatías inflamatorias), la escala funcional MGFA (de la Myasthenia Gravis Foundation of America) y la escala ALSFRS (escala de evaluación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica) para la enfermedad de la motoneurona.

Resultados preliminares del estudio

Hasta octubre de 2010 habíamos incluido un total de 24 pacientes: nueve con polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (media de evolución: 4,1 años), siete con miastenia gravis (media de evolución: 5,3 años), cinco con neuropatía motora multifocal (media de evolución: 7,2 años), dos con síndrome de la neurona motora

inferior (media de evolución: 9,0 años) y uno con síndrome de la persona rígida (de 9 años de evolución). Los resultados obtenidos fueron en general satisfactorios en cuanto a las dosis de IGIV infundidas, los ciclos realizados, los efectos adversos y la evolución clínica (siempre en comparación con la terapia de IGIV al 5% que habían recibido los pacientes previamente).

El número de ciclos de tratamiento con IGIV al 5% o 10% varía según la patología neuromuscular tratada. Así, por ejemplo, en el caso de la neuropatía motora multifocal, –para la cual no existen alternativas terapéuticas–, se requieren dosis más elevadas y un mayor número de ciclos de tratamiento para poder mantener una situación funcional aceptable. Con las IGIV al 10%, la incidencia de cefalea se situó en el 90% en las primeras infusiones, que se llevaron a cabo a una velocidad más lenta. Por el contrario, la cefalea durante la infusión se redujo al 20% en las infusiones ulteriores, que se realizaron a mayor velocidad. Por otro lado, conviene señalar que la única patología en la que no se obtuvo una respuesta al tratamiento fue el síndrome de la motoneurona inferior, aunque en estos casos tampoco se había obtenido respuesta con la terapia de IVIG al 5% (Tabla 3).

Conclusiones del estudio

TABLA 3

Resultados preliminares del estudio de evaluación de seguridad y eficacia de la terapia con IGIV al 10% en pacientes con patologías neuromusculares

Patología	IGIV 10% (g/día)	Nº ciclos (días)	Efectos adversos	Evolución clínica
PDCI (n = 9)	30 (25-60)	4 (3-9)	Cefalea (90%) (1º ciclo) Cefalea (20%) (> 2º ciclo)	Estable (INCAT-ODDS, MRC) (sin recaídas)
NMM (n = 5)	35 (20-80)	10 (9-12)	Cefalea (90%) (1º ciclo) Asintomáticos (> 2º ciclo)	Estable (INCAT-ODDS, MRC) (sin recaídas)
MG (n = 7)	25 (20-50)	1 (5)	Cefalea (80%) (1º día) Asintomáticos (85%) (>2º día)	Mejoría > 1º MGFA (1ª semana)
SPR (n = 1)	30	16	Asintomático	Estable (Rankin, Test 6 minutos) (sin recaídas)
SMNI (n = 2)	30 y 45	2 (5)	Asintomáticos	Sin respuesta (ALSFRS, MRC)

PDCI: polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria; NMM: neuropatía motora multifocal; MG: miastenia gravis; SPR: síndrome de la persona rígida; SMNI: síndrome de la neurona motora inferior; INCAT-ODDS: escala de neuropatía inflamatoria; MRC: escala de balance muscular del Medical Research Council; MGFA: escala funcional de la Myasthenia Gravis Foundation of America; ALSFRS: escala de evaluación funcional de la esclerosis lateral amiotrófica.

- La terapia con IGIV al 10% mantiene la eficacia observada en la terapia con IGIV al 5% y conlleva la utilización de una cantidad similar de g/kg/día de IGIV así como de ciclos de tratamiento.
- La terapia con IGIV al 10% ha demostrado una excelente tolerancia, ya que sólo se ha observado una elevada incidencia de cefalea en el primer ciclo de tratamiento, mientras que en los siguientes ciclos se reduce de forma significativa. Encontramos un perfil de tolerancia similar al de la terapia con IGIV al 5%. Además, el incremento de la velocidad de infusión que se aplicó después de la primera infusión tampoco se tradujo en un aumento de los efectos adversos.
- Se ha conseguido disminuir la duración del tiempo de infusión al 42% con respecto al que se emplea en el protocolo de administración de IGIV al 5%, manteniendo una eficacia similar. En la práctica, ello nos ha permitido duplicar la disponibilidad de los puestos de tratamiento en nuestro hospital de día.
- Aún está pendiente la evaluación de los valores de citocinas pretratamiento y postratamiento en pacientes con patología neuromuscular (las muestras están archivadas para su evaluación en el Servicio de Inmunología Clínica del HGUGM).

Cabe señalar que hasta el momento no se ha incluido en el estudio a ningún paciente con síndrome de Guillain-Barré, ya que éstos se ingresan en planta del Hospital y reciben tratamiento con IGIV al 5%.

..... REFERENCIAS

1. EFNS TASK FORCE/CME ARTICLE. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulins in treatment of neurological diseases. *Eu J Neurol* 2008;15:893-908.
2. Donofrio P, Berger A, Branaggan III TH, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurological conditions report of the AANEM ad hoc Committee. *Muscle Nerve* 2009;40:890-900.
3. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review). The Cochrane collaboration. *The Cochrane Library* 2007;4.
4. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41.
5. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Guillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009;5:597-603.
6. Huges RAC, Donofrio P, Bril V, et al, on behalf of the ICE Study Group. *The Lancet Neurology* 2008;7:136-44.
7. Cats EA, van der Pol W-L, Piepers S, Nottermans NC, et al. New liquid intravenous immunoglobulin (10% IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: A prospective study of efficacy, safety and tolerability. *J Neurol* 2008;255:1598-9.
8. Nadeau JO, Bhibhatbhan A, McDougall D, Toth C. Identification and comparison of adverse events for preparations of IGIV in patients with neuromuscular diseases. *Clin Neurol Neurosur* 2010;112:467-9.

