

# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

Correlación entre las variables genéticas y las manifestaciones clínicas de los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar.

Autora:  
Irene Arrabal Ballesteros

Directora:  
Dra. Esther Peñalver González

Murcia, Mayo de 2025







# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Correlación entre las variables genéticas y las manifestaciones clínicas de los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar.

Autora:  
Irene Arrabal Ballesteros

Directora:  
Dra. Esther Peñalver González

Murcia, Mayo de 2025





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Arrabal Ballesteros	Nombre: Irene
DNI: 77370606-D	Grado: Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Correlación entre las variables genéticas y las manifestaciones clínicas de los pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar.	

La Dra. Esther Peñalver González, tutora del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V, B,<sup>o</sup> a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 19 de Mayo de 2025.

Fdo.:



## **ABREVIATURAS**

FMF: Fiebre Mediterránea Familiar.

IL: interleucina.

MEFV: Mediterranean Fever Gene.

Ig: inmunoglobulina.



## ÍNDICE

RESUMEN .....	13
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUCCIÓN .....	17
1.1 GENERALIDADES DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	17
1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	17
1.3 DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	18
1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
4.1 CORRELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO Y EL FENOTIPO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR.....	25
4.2 FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y SUS COMPLICACIONES.....	27
4.3 COLCHICINA EN LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: EFICACIA, LIMITACIONES Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS.....	30
5. CONCLUSIONES.....	33
6. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37
8. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	39



## RESUMEN

La Fiebre Mediterránea Familiar es una enfermedad autoinflamatoria hereditaria, causada por mutaciones en el gen MEFV, con una prevalencia elevada en zonas del área mediterránea. Clínicamente se manifiesta mediante episodios de fiebre e inflamación serosa recurrentes. Su diagnóstico es complejo debido a la alta heterogeneidad clínica y la complicada relación entre genotipo y fenotipo.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal analizar la relación genotipo-fenotipo, identificando mutaciones como M694V, M680I, V726A y E148Q y su asociación con fenotipos más graves y con el riesgo de desarrollar amiloidosis secundaria, principal complicación de esta enfermedad. Asimismo, se consideran otras complicaciones menos comunes como la afectación cardíaca, observada en algunos pacientes con mutaciones compuestas.

Respecto al tratamiento, se evalúa la eficacia de la colchicina como fármaco de elección, destacando su papel en la prevención de crisis y complicaciones, así como el uso de anakinra y canakinumab, inhibidores de interleucina-1, en casos de resistencia o intolerancia.

Para analizar los objetivos de esta revisión bibliográfica se ha recopilado la información de 12 artículos seleccionados tras una búsqueda en PubMed y Google Scholar, incluyendo estudios observacionales, caso-control, cohortes, casos clínicos y revisiones sistemáticas de los últimos 25 años.

En conclusión, se ha observado una relación significativa entre ciertas mutaciones del gen MEFV y la expresión clínica de la enfermedad, en particular la mutación homocigota M694V se asocia con una clínica más grave. Asimismo, la colchicina continúa siendo el tratamiento de primera línea y, los inhibidores de interleucina-1 constituyen una alternativa en casos de resistencia.

Sin embargo, es fundamental seguir investigando la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

**DESCRIPTORES:** Fiebre Mediterránea Familiar, manifestaciones clínicas, mutaciones genéticas.



## **ABSTRACT**

Familial Mediterranean Fever is a hereditary autoinflammatory disease caused by mutations in the MEFV gene, with a high prevalence in Mediterranean regions. Clinically, it is characterized by recurrent episodes of fever and serous inflammation. Its diagnosis remains challenging due to the high clinical variability and the complex relationship between genotype and phenotype.

This literature review aims to analyze the genotype-phenotype relationship, identifying mutations such as M694V, M680I, V726A and E148Q and their association with more severe phenotypes and the risk of developing secondary amyloidosis, the main complication of this disease. It also considers other less common complications, such as cardiac involvement, observed in some patients with compound mutations.

Regarding treatment, the efficacy of colchicine as the drug of choice is evaluated, highlighting its role in preventing attacks and complications, as well as the use of anakinra and canakinumab, interleukin-1 inhibitors, in cases of resistance or intolerance.

To analyze the objectives of this review, information was gathered from 12 articles selected through a search in PubMed and Google Scholar, including observational studies, case-control, cohort studies, clinical cases and systematic reviews from the last 25 years.

In conclusión, a significant relationship has been observed between certain MEFV gene mutations and the clinical expression of the disease, particularly the homozygous M694V mutation, which is associated with a more severe clinical presentation. Colchicine remains the first-line treatment, and interleukin-1 inhibitors constitute an alternative in cases of resistance.

However, it is essential to continue investigating the interaction between genetic, immunological and environmental factors to improve the diagnosis and treatment of the disease.

**KEY WORDS:** Familial Mediterranean Fever, mutations genetics, clinics manifestations.



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Generalidades de la fiebre mediterránea familiar.**

La fiebre mediterránea familiar constituye el trastorno autoinflamatorio más prevalente a nivel global (1), siendo una enfermedad genética transmitida bajo el patrón de herencia autosómica recesiva (2). En algunos casos de FMF se ha observado un patrón autosómico dominante atípico, ya que hay pacientes heterocigotos que presentan síntomas clínicos. Además, alrededor del 30% de los casos autosómicos recesivos carecen de una segunda mutación detectable en el gen MEFV. Esto sugiere posibles mecanismos como mutaciones en regiones no codificantes, ganancia o pérdida de función o heterogeneidad genética (5) (12).

El primer caso compatible con fiebre mediterránea familiar se documentó en 1908, aunque no se definió como entidad clínica hasta 1945. En 1950 se estableció la asociación entre la FMF y la amiloidosis secundaria, una complicación potencialmente letal. En 1972 se descubrió la eficacia de la colchicina como tratamiento para esta enfermedad y su buena respuesta constituye además un criterio diagnóstico relevante (3).

### **1.2 Manifestaciones clínicas de la fiebre mediterránea familiar.**

Este trastorno se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación febril que afectan principalmente a las membranas serosas y sinoviales (1). Aunque la FMF puede manifestarse a diferentes edades, en el 95 % de los casos se presenta antes de los 20 años, siendo excepcional su aparición después de los 40 años (4). Su prevalencia es particularmente elevada en poblaciones de la cuenca mediterránea, siendo más común en individuos de ascendencia turca, árabe, armenia y judía (2).

Clínicamente, la FMF se manifiesta con crisis recurrentes de fiebre e inflamación, que generalmente duran entre 12 y 48 horas sin exceder los 5 días. Estas crisis suelen acompañarse de peritonitis, pleuritis y sinovitis generando dolor en el abdomen, el tórax o las articulaciones (4). La pleuritis suele

presentarse de manera unilateral, mientras que la artritis afecta con mayor frecuencia a las caderas, rodillas y tobillos (4). También pueden presentarse pericarditis y otros eventos inflamatorios de origen desconocido (2).

A nivel gastrointestinal, los episodios pueden cursar con vómitos y en algunos casos, esplenomegalia leve. Además, ciertos pacientes desarrollan una erupción cutánea erisipeloides en las extremidades inferiores durante los ataques, así como mialgias post-esfuerzo. En ocasiones, la fiebre puede presentarse sin manifestaciones dolorosas asociadas. Entre los episodios, los pacientes permanecen asintomáticos y llevan una vida normal (4). Las manifestaciones clínicas se ilustran en la Figura 3.

Se ha identificado que ciertos factores pueden influir en la aparición y frecuencia de los episodios de fiebre mediterránea familiar. Entre los principales desencadenantes se incluyen el estrés, la exposición al frío y la ingesta de determinados alimentos como legumbres, semillas, guindilla, perejil y especialmente, alimentos con alto contenido graso. Asimismo, se ha observado que la inactividad física puede aumentar la frecuencia de los episodios, mientras que la práctica regular de ejercicio parece tener un efecto protector reduciendo su recurrencia (4).

### **1.3 Diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar.**

El diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar es de exclusión, basado en la ausencia de otras causas que justifiquen la fiebre y el dolor recurrente (4).

El diagnóstico de esta enfermedad es complicado debido a la gran variabilidad clínica y la compleja correlación genotipo-fenotipo. Aunque las mutaciones en el gen MEFV son fundamentales, no siempre se asocian con un fenotipo específico y los portadores de la misma mutación pueden ser asintomáticos o tener diferentes manifestaciones.

Además, la presencia de una sola mutación no siempre permite confirmar o excluir el diagnóstico, ya que en un 30% de los casos no se detecta una segunda mutación. Esto complica aún más el diagnóstico, especialmente porque las pruebas genéticas actuales tienen una sensibilidad limitada. Además,

factores epigenéticos y ambientales, como la coexistencia con otras enfermedades autoinflamatorias, pueden influir en la expresión clínica de la FMF. En consecuencia, el diagnóstico se basa principalmente en criterios clínicos, ya que la relación genotipo-fenotipo sigue siendo incierta y se requieren más estudios para esclarecerla (5). No obstante, cuanto más pronto se haga el diagnóstico y antes se inicie el tratamiento, más probabilidades hay de prevenir los ataques y las complicaciones de esta enfermedad (6).

#### **1.4 Fisiopatología de la fiebre mediterránea familiar.**

El principal factor etiológico de la FMF son las mutaciones en los exones 1, 2, 3, 5, 9 y 10 del gen MEFV (Mediterranean Fever Gene), localizado en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica la proteína pirina o marenostrina, expresada sobre todo en neutrófilos y monocitos. Esta proteína desempeña un papel importante en la regulación de la inflamación y la respuesta inmunitaria (7).

Las principales mutaciones patogénicas se localizan en la región C-terminal de la pirina, lo que sugiere que esta parte de la proteína está involucrada en la fisiopatología de la enfermedad. Dichas alteraciones comprometerían su función inhibitoria sobre la inflamación, lo que provoca una actividad inflamatoria descontrolada (2) (3).

Por otro lado, se ha identificado que la región N-terminal de la pirina presenta similitudes estructurales con diversas proteínas implicadas en la vía de la apoptosis. Aunque su función exacta no está completamente definida, se ha sugerido que esta región también participa en la regulación de la inflamación mediante la modulación de la secreción de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), una citocina clave en la activación de la respuesta proinflamatoria. La interacción de IL-1 $\beta$  con NF-kappaB facilita la activación de una cascada inflamatoria, lo que refuerza el papel de la pirina en este proceso. La estructura de la proteína pirina se refleja en la Figura 2.

Alternativamente, se plantea que la expresión de pirina podría estar modulada por citocinas antiinflamatorias, lo que indica un rol dual en la

regulación de la inflamación. Estos mecanismos parecen ser fundamentales en las vías inflamatorias del sistema inmunitario innato.

En términos de patogénesis, estudios en modelos animales han revelado una mayor sensibilidad a endotoxinas, lo que proporciona una posible explicación para la naturaleza episódica de la Fiebre Mediterránea Familiar. Estos hallazgos han sido clave para clasificar la FMF dentro del grupo de enfermedades autoinflamatorias, caracterizadas por la activación autónoma e inapropiada de los mecanismos inflamatorios sin la presencia de infecciones externas (3).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal establecido para esta revisión bibliográfica es:

- Analizar la correlación entre el genotipo y el fenotipo de la fiebre mediterránea familiar.

Los objetivos secundarios serían los siguientes:

- Analizar las principales complicaciones asociadas a la enfermedad.
- Analizar la eficacia del tratamiento con colchicina, incluyendo los casos de resistencia a este fármaco.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la correlación entre las variables genéticas y las manifestaciones clínicas de los pacientes con fiebre mediterránea familiar.

Los objetivos de este estudio incluyen: como objetivo primario, analizar la correlación entre el genotipo y el fenotipo de la fiebre mediterránea familiar; y como objetivos secundarios, evaluar las principales complicaciones asociadas a la enfermedad y examinar la eficacia del tratamiento con colchicina, incluyendo los casos de resistencia a este fármaco.

La información utilizada en este estudio se obtuvo de la base de datos PubMed. Para realizar la búsqueda, se empleó la terminología MeSH (Medical Subject Headings), aplicando diversas estrategias simplificadas que se detallan en la Figura 1.

Se establecieron como criterios de inclusión la selección de artículos disponibles en inglés, francés y castellano. Se optó por restringir la búsqueda a los estudios publicados entre los años 2000 y 2025.

La primera estrategia fue (familial mediterranean fever) AND (mutations genetics). La búsqueda inicial comenzó con el término (familial mediterranean fever), lo que proporcionó un total de 3918 artículos. Debido a la falta de especificidad y al elevado número de resultados, se añadió el segundo término (mutations genetics), reduciendo la búsqueda a 1492 artículos.

Para enfocar la revisión en los objetivos establecidos, se incorporó el término (clinics manifestations), lo que redujo los resultados a 215 artículos. Posteriormente, al añadir el término (correlation), se obtuvieron finalmente 39 artículos.

Para concluir, de los 39 artículos obtenidos de PubMed, 9 fueron seleccionados para esta revisión bibliográfica.

Adicionalmente, se utilizaron búsquedas en Google Scholar de donde se seleccionaron 3 artículos más (Figura 1).

Finalmente, en total se incluyeron 12 artículos en esta revisión agrupados en la Tabla 1.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 Correlación entre el genotipo y el fenotipo de la fiebre mediterránea familiar.**

La fiebre mediterránea familiar presenta una notable heterogeneidad clínica atribuida al menos en parte a la variabilidad genética subyacente. El espectro fenotípico asociado con las mutaciones responsables de la enfermedad es amplio, abarcando desde formas asintomáticas hasta manifestaciones graves, como el desarrollo de amiloidosis. Esta variabilidad se debe a la penetrancia incompleta y la expresividad variable de las mutaciones implicadas (4).

Las mutaciones más comunes en la FMF incluyen M694V, M694I, V726A, M680I y E148Q, las cuales constituyen aproximadamente el 90% de las variantes alélicas identificadas en las poblaciones clásicamente afectadas por la enfermedad, como las turcas, árabes, armenias y judías. De estas mutaciones, M694V se ha asociado con un fenotipo clínico más grave y un mayor riesgo de complicaciones. En contraste, E148Q, aunque más frecuente en algunas poblaciones, se ha relacionado con un curso clínico más leve (2).

En cuanto a la mutación M694V, se ha vinculado a fenotipos más severos, especialmente en individuos homocigotos, quienes suelen presentar una mayor frecuencia de artritis y pleuritis, así como un debut más temprano de la enfermedad (4). Además, estos pacientes presentan una temperatura más alta durante los ataques y asimismo, es más frecuente que presenten esplenomegalia y un eritema erisipiloide (6). Por otro lado, los pacientes portadores de la mutación M694I manifiestan un fenotipo severo, caracterizado por un inicio precoz, alta frecuencia y corta duración de los episodios, junto con una elevada prevalencia de fiebre y serositis (2).

La mutación E148Q ha generado controversia debido a su alta frecuencia en la población general, lo que ha llevado a algunos investigadores a considerarla un polimorfismo benigno. No obstante, se ha sugerido que esta mutación podría tener un carácter patológico cuando se presenta en heterocigosis compuesta con otras mutaciones más graves o en cis con

mutaciones en el mismo alelo, lo que podría influir en la variabilidad fenotípica de la enfermedad. Además, se ha observado que E148Q frecuentemente se encuentra en alelos complejos, lo que sugiere la posible acción de genes modificadores en su expresión clínica (4).

Aunque E148Q generalmente se asocia con un curso clínico más leve, puede agravar la enfermedad cuando se combina con mutaciones como V726A, M694V o M694I, aumentando el riesgo de amiloidosis y otras complicaciones. En poblaciones como la turca, se ha vinculado con dolor abdominal recurrente, artritis, pericarditis y fiebre crónica. Además, los pacientes homocigotos para E148Q presentan un inicio más tardío de la enfermedad, con episodios menos frecuentes pero de mayor duración. Algunos heterocigotos muestran manifestaciones típicas de FMF, sugiriendo que esta variante tiene un impacto patogénico incluso en su forma heterocigota. Por otro lado, algunos estudios sugieren que E148Q podría actuar como un factor de ventaja selectiva, aunque esta hipótesis requiere más investigación (5).

En cuanto a la mutación R202Q, cuando se presenta en combinación con otras mutaciones como M694V, está asociada con la FMF. Sin embargo, los pacientes con la combinación M694V/R202Q suelen presentar un fenotipo más leve, con menor frecuencia de diagnóstico de FMF. A pesar de que algunos estudios sugieren que los pacientes con R202Q pueden experimentar complicaciones a largo plazo, su rol patogénico sigue siendo incierto y no se ha establecido una relación clara entre esta variante y el desarrollo de la enfermedad (5).

Por otro lado, las variantes P369S y R408Q, que se encuentran en un pequeño porcentaje de la población, se consideran polimorfismos y su papel en la patogénesis de FMF sigue siendo incierto. Aunque algunos estudios las han relacionado con síntomas similares a los de la FMF, no se asocian con la forma clásica de la enfermedad (5).

Además, según el estudio de M Medlej-Hashim et al., se observó que los niveles de IgD podrían estar implicados en formas más graves, sobre todo en las crisis articulares. En ese estudio, se analizó los niveles de IgD y se observó que

se encontraban altos en pacientes homocigotos para la mutación M694V y en menor grado para la mutación V726A. Sin embargo, no se detectó esta elevación en pacientes heterocigotos lo que puede indicar una posible relación dependiente de la carga genética (8).

La relación genotipo-fenotipo en FMF sigue siendo compleja debido a la variabilidad clínica. En general, mutaciones como M694V se asocian con fenotipos graves, mientras que variantes como V726A y E148Q suelen dar lugar a formas más leves. No obstante, la baja penetrancia de E148Q y los hallazgos contradictorios sobre su relación con la enfermedad siguen siendo temas de debate. La correlación genotipo-fenotipo se muestra en la Tabla 2.

## **4.2 Fiebre Mediterránea Familiar y sus complicaciones.**

### **4.2.1 Fiebre Mediterránea Familiar y sus complicaciones cardíacas.**

Los pacientes con FMF heterocigotos tienden a presentar una forma más leve de la enfermedad (1).

La pericarditis es una de las manifestaciones atípicas en pacientes con fiebre mediterránea familiar. Por ello en pacientes con pericarditis recurrente, debe considerarse la fiebre mediterránea familiar dentro del diagnóstico diferencial, ya que en algunos casos esta enfermedad puede manifestarse únicamente con este síntoma, sin presentar otras manifestaciones comunes. Además, se han descrito casos en los que, durante las crisis de FMF, se ha detectado derrame pericárdico mediante ecografía. En formas graves, la pericarditis puede evolucionar a taponamiento cardíaco (12).

El análisis del líquido pericárdico generalmente revela la activación de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8 e interferón gamma. Sin embargo, los estudios sobre la prevalencia de la pericarditis en FMF muestran una considerable variabilidad. Esta variabilidad puede atribuirse, en parte, al curso frecuentemente asintomático de la afección en muchos casos, así como a la diversidad de métodos diagnósticos utilizados para su detección (1).

Además, se ha identificado una relación significativa entre las mutaciones genéticas y la presencia de derrame pericárdico en estos pacientes. Las

mutaciones más prevalentes asociadas a esta condición son E148Q/V726A, seguidas por la mutación de alelo múltiple E148Q. La mutación M680I/P369S se presentó en un pequeño número de casos (1).

La afectación cardíaca se observó con una frecuencia significativamente mayor en pacientes portadores de mutaciones heterocigotas compuestas en comparación con aquellos con mutaciones simples. Además, las complicaciones cardíacas fueron más prevalentes en individuos con antecedentes de consanguinidad positiva. No obstante, la enfermedad cardíaca en estos pacientes no presentó una correlación significativa con factores como la edad, los antecedentes familiares de fiebre mediterránea familiar, la respuesta al tratamiento o los resultados de los análisis de laboratorio (1).

Los pacientes adultos con FMF presentan un deterioro frecuente de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Estas alteraciones suelen preceder al desarrollo de disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca. En la población pediátrica con FMF, los hallazgos sobre la función diastólica han sido inconsistentes. Mientras que algunos estudios han documentado la presencia de disfunción diastólica mediante técnicas avanzadas de imágenes Doppler convencionales y tisulares, otros no han identificado estas alteraciones. Esta disparidad en los resultados podría estar influida por factores como la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad y la variabilidad en los métodos diagnósticos empleados. Asimismo, se ha sugerido que el principal mecanismo fisiopatológico detrás de estos deterioros es la inflamación crónica acumulativa, que puede promover procesos como la aterogénesis y la trombosis. Además, la amiloidosis subclínica podría desempeñar un papel progresivo en la patogénesis de la disfunción diastólica a lo largo del tiempo (1).

Igualmente, se identificó afectación valvular. No obstante, no se observó una correlación entre la presencia de afectación valvular y el tipo de mutaciones genéticas detectadas. Sin embargo, es relevante señalar que ningún paciente pediátrico con fiebre mediterránea familiar presentó enfermedad valvular en ausencia de mutaciones genéticas, lo que sugiere una posible interacción entre estas variantes genéticas y el desarrollo de alteraciones valvulares (1).

#### **4.2.2 Fiebre Mediterránea Familiar y sus complicaciones asociadas a la amiloidosis.**

La fiebre mediterránea familiar está asociada con una notable variabilidad clínica, incluyendo la aparición de amiloidosis, particularmente en individuos con ciertas mutaciones. Se ha reportado que los pacientes homocigotos para la mutación M694V en el gen MEFV presentan una alta prevalencia de amiloidosis. Sin embargo, la aparición de amiloidosis no depende únicamente del genotipo, ya que pacientes con mutaciones distintas a M694V también pueden desarrollar esta complicación (3).

Históricamente, el riesgo de amiloidosis ha mostrado una distribución desigual entre diferentes grupos étnicos. Se ha observado que poblaciones con orígenes similares pero en contextos geográficos distintos presentan tasas de riesgo variadas. Aunque diversos estudios genéticos han identificado la mutación M694V como el principal locus de riesgo para el desarrollo de amiloidosis, investigaciones más recientes han indicado un riesgo incrementado en pacientes homocigotos para M694V, mientras que otros estudios como el de Morteza Jabbarpour Bonyadi et al. no han encontrado una correlación clara entre la homocigosidad de M694V y la amiloidosis. Estos hallazgos sugieren que la aparición de amiloidosis secundaria a FMF podría estar influenciada por factores adicionales, como determinantes ambientales y genes modificadores, que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad (3) (11).

Se acepta generalmente que la FMF de aparición tardía se presenta con un cuadro clínico más leve, lo que se asocia a una menor carga inflamatoria y, por ende, a un menor riesgo de amiloidosis. Sin embargo, se han observado pacientes con inicio de la enfermedad después de los 40 años que han desarrollado amiloidosis. Este hallazgo podría explicarse por la presencia de inflamación subclínica durante los períodos libres de ataques o por diagnósticos erróneos previos, como artritis crónica juvenil o fiebre reumática, lo que resultó en la falta de tratamiento con colchicina. En este contexto, es relevante destacar que la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de amiloidosis no siempre se correlacionan de manera uniforme (3).

El diagnóstico tardío de FMF, junto con antecedentes familiares positivos de amiloidosis, ha sido identificado como un factor de riesgo clave para el desarrollo de amiloidosis en los pacientes estudiados (3). Además, el riesgo de amiloidosis no se limita a la mutación M694V, ya que estudios como el de Morteza Jabbarpour Bonyadi et al., también han encontrado una relación entre otras mutaciones, como M694I, M680I y V726A, con la aparición de amiloidosis renal (11). De hecho, pacientes homocigotos para M694I o M680I, así como aquellos heterocigotos compuestos con mutaciones que afectan simultáneamente los codones 694 y 680, presentan un fenotipo clínico de gravedad similar al observado en individuos homocigotos para M694V (4).

#### **4.3 Colchicina en la Fiebre Mediterránea Familiar: Eficacia, Limitaciones y Alternativas Terapéuticas.**

La colchicina fue identificada en 1972 por Goldfinger como un tratamiento profiláctico eficaz en pacientes con fiebre mediterránea familiar, lo que marcó un hito en el manejo de esta enfermedad (4). Este medicamento es eficaz en aproximadamente el 90-95% de los pacientes con FMF, ya que no solo reduce la frecuencia y la intensidad de los episodios inflamatorios de FMF, sino que también desempeña un papel crucial en la prevención de la amiloidosis y en la estabilización del deterioro renal en aquellos pacientes en los que ya se ha presentado alguna disfunción renal. Sin embargo, un 5-10% presenta resistencia o intolerancia al tratamiento (4) (8).

La eficacia de la colchicina está estrechamente ligada a su administración continua, dado que debe tomarse de manera regular durante toda la vida del paciente. La dosis diaria necesaria para controlar los ataques varía entre 1 y 2 mg, dependiendo de las características individuales de cada paciente (4). En términos de efectos adversos, la colchicina suele ser bien tolerada, siendo los efectos secundarios más comunes de carácter leve, como la diarrea, la cual puede ser mitigada mediante la reducción de la dosis (4).

En casos excepcionales en los que la colchicina oral no resulta eficaz, se ha observado que la administración intravenosa de colchicina o el uso de tratamientos alternativos, como interferón alfa o talidomida, pueden ofrecer

beneficios terapéuticos en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento estándar (4).

Además, en pacientes con variantes genéticas como las mutaciones P369S/R408Q, que suelen presentar formas clínicas atípicas y heterogéneas, el uso de agentes biológicos ha emergido como una opción prometedora para mejorar los resultados clínicos (2).

En este contexto, los fármacos biológicos anti-IL-1, como anakinra y canakinumab, han cobrado importancia. Dado que la inflamación en la FMF se relaciona con una sobreproducción de interleucina-1 $\beta$ , estos agentes ofrecen una alternativa terapéutica eficaz en casos de resistencia o intolerancia a la colchicina.

En particular, anakinra, una forma recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1, actúa bloqueando la actividad de las IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Su uso en pacientes con FMF ha demostrado ser seguro, eficaz y, en general, bien tolerado, siendo las reacciones locales en el punto de inyección el efecto secundario más común (9).

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando de forma específica la interleucina-1 $\beta$ . Al unirse a esta molécula, impide su interacción con los receptores celulares, lo que evita la activación de procesos inflamatorios y la producción de mediadores relacionados con los síntomas clínicos (10).

Por otro lado, los pacientes portadores de la mutación M694I muestran una respuesta terapéutica favorable al tratamiento con colchicina (2).



## 5. CONCLUSIONES

- Las mutaciones del gen MEFV, particularmente la mutación M694V, están relacionadas con formas más graves de FMF. En cambio, mutaciones como E148Q suelen estar asociadas con formas más leves de la enfermedad. Los factores ambientales también influyen en la expresión clínica.
- La amiloidosis es la principal complicación relacionada sobre todo con M694V. Asimismo, se han observado casos de pericarditis en mutaciones compuestas.
- La colchicina es el fármaco de elección para prevenir crisis y complicaciones.
- En los casos de resistencia a la colchicina, fármacos biológicos como anakinra o canakinumab son alternativas eficaces al inhibir la interleucina 1 $\beta$ .



## 6. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En base a los resultados obtenidos en esta revisión, se propone el siguiente proyecto de investigación:

### Hipótesis:

"Análisis de las características fenotípicas, clínicas y de respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de Fiebre Mediterránea Familiar en la Región de Murcia."

### Objetivo primario:

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes diagnosticados de fiebre mediterránea familiar (FMF) en la Región de Murcia.

### Objetivos secundarios:

- Analizar las mutaciones del gen MEFV más prevalente en esta población.
- Investigar la posible asociación entre el tipo de mutación del gen MEFV y las manifestaciones clínicas, así como su efecto en la respuesta al tratamiento.

### Metodología:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluirían pacientes diagnosticados de FMF en hospitales de la Región de Murcia en los últimos 15 años. Se recopilaría información sobre edad, sexo, origen étnico, edad de inicio, manifestaciones clínicas, complicaciones, genotipo y tratamiento recibido.

Los datos se analizarían de forma anónima. Se emplearía estadística descriptiva para caracterizar la muestra y análisis bivariado para evaluar asociaciones entre variables genéticas, clínicas y respuesta al tratamiento.

### Plan de trabajo:

- 1) Revisión bibliográfica y redacción del protocolo.
- 2) Solicitud de aprobación al Comité Ético.
- 3) Diseño del formulario de recogida de datos y definición de variables.

- 4) Recopilación y anonimización de datos clínicos.
- 5) Análisis estadístico y elaboración de resultados.
- 6) Redacción del informe final y conclusiones.

Consideraciones éticas:

Dado que el estudio utilizaría datos de pacientes, aunque no se realizaría intervención directa sobre ellos, se garantizaría la anonimización y la confidencialidad de dichos datos. Además, se solicitaría la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica correspondiente.

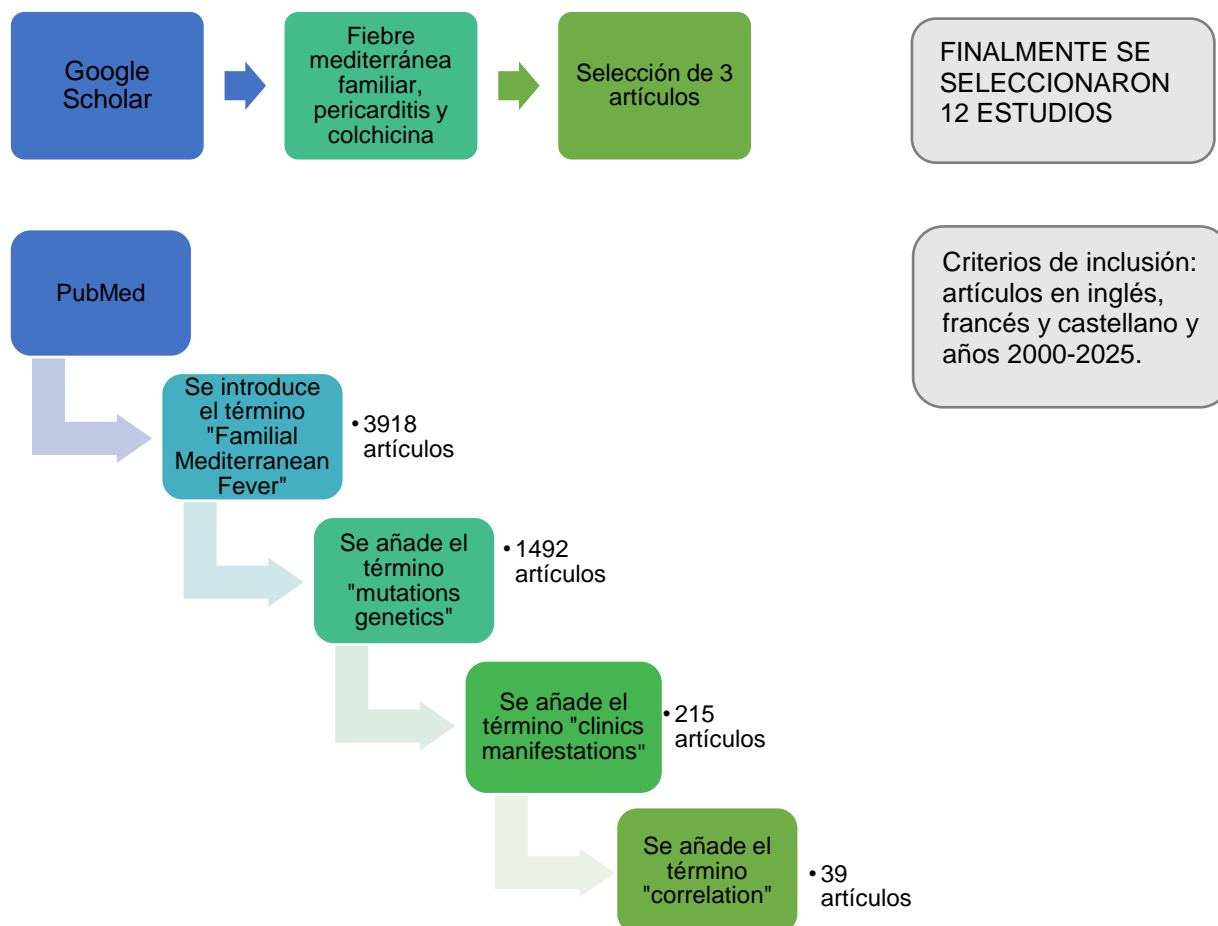
## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, AbdelRahman L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatr Rheumatol*. 2014 Jan;12(1):1-7.
2. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep;16(5):1-10.
3. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11.
4. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbane A. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF): du diagnostic au traitement. *Cahiers Santé*. 2004 Oct-Dec;14(4):261-266.
5. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clin Genet*. 2018 Jul;94(1):81-84.
6. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype–phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatol Int*. 2011 Jun;31(6):779-784.
7. Okan Dogan H, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep*. 2012 May; 39(5):6193-6196.

8. Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, Chouery E, Salem N, Delague V, et al. Familial Mediterranean Fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001 Nov;9(11):849-854.
9. Tejedor Tejada E, Angerri Nadal M. El papel de anakinra en la fiebre mediterránea familiar. *OFIL-ILAPHAR.* 2024;34(1):85-86.
10. Bittermann V, Antón López J. Fiebre mediterránea familiar. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:379-389.
11. Jabbarpour Bonyadi M, Somi MH, Pourmousavi Khoshknab MM, Eslami F, Montazam M, Mir Najd Gerami S. FMF Genotype-phenotype correlation in Iranian Azeri Turks: Association between M694V/R761H mutation and amyloidosis. *Iran J Basic Med Sci.* 2015 Jul;18(7):659-663.
12. Sánchez Ferrer F, Martínez Villar M, Fernández Bernal A, Martín de Lara I, Paya Elorza I. Taponamiento cardíaco como forma de inicio de fiebre mediterránea familiar con herencia autosómica dominante. *An Pediatr (Barc).* 2015 Jan;82(1):82-85.
13. Antolín M. Fiebre mediterránea familiar: caso clínico fiebre mediterránea familiar en una niña de 5 años. *Ed Cont Lab Clín.* 2016;27:46-57.

## 8. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Figura 1.** Diagrama de búsqueda de artículos seleccionados (elaboración propia).



**Tabla 1.** Artículos seleccionados (elaboración propia).

NOMBRE DEL ARTÍCULO Y AUTORES	AÑO	DISEÑO DEL ESTUDIO	CONCLUSIONES
MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with	2014	Estudio de cohorte	La afectación cardíaca, especialmente los derrames pericárdicos, es común en niños con FMF. Se ha observado una asociación

<p>familial Mediterranean fever: a cohort study</p> <p>Samia salah et al.</p>			<p>entre estas complicaciones y mutaciones específicas en el gen MEFV, como E148Q, P369S y V726A.</p>
<p>Genotype- phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations</p> <p>Dai Kishida et al.</p>	<p>2014</p>	<p>Estudio transversal analítico retrospectivo</p>	<p>Las mutaciones más comunes en la FMF incluyen M694V, M694I, V726A, M680I y E148Q. De estas mutaciones, M694V se ha asociado con un fenotipo clínico más grave y un mayor riesgo de complicaciones. Sin embargo, E148Q se ha relacionado con un curso clínico más leve.</p>
<p>Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study</p> <p>Turkish FMF Study Group.</p>	<p>2005</p>	<p>Estudio multicéntrico retrospectivo</p>	<p>Una de las complicaciones de la FMF es la amiloidosis especialmente en pacientes homocigotos para la mutación M694V. No obstante, existen otros factores genéticos y ambientales que también influyen.</p>

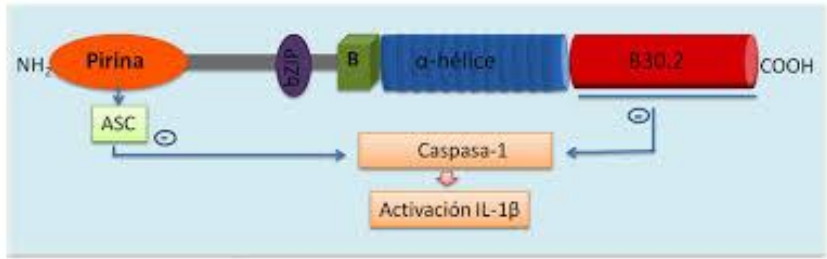
La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : du diagnostic au traitement  Myrna Medlej-Hashim et al.	2004	Revisión bibliográfica	El tratamiento con colchicina es de elección en pacientes con FMF ya que reduce los episodios y previene complicaciones como la amiloidosis. Debe tomarse de manera regular durante toda la vida.
Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review  S Gangemi et al.	2018	Revisión sistemática	El diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar es complicado por la variabilidad clínica y la falta de pruebas específicas. Las mutaciones en el gen MEFV no siempre se correlacionan con un fenotipo claro, por lo que es crucial integrar datos clínicos y genéticos. A pesar de los avances, siguen existiendo vacíos en la comprensión de la relación genotipo-fenotipo en FMF.
Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype	2011	Estudio de casos y controles	Este estudio delata una elevada frecuencia de mutaciones en el gen MEFV en pacientes con fiebre mediterránea familiar en la región del Egeo, siendo M694V la más habitual y vinculada a formas más

<p>correlations in the Aegean region of Turkey</p> <p>Elif Ozalkaya et al.</p>			<p>graves. Destaca la utilidad del análisis genético para confirmar el diagnóstico, especialmente en casos con síntomas inespecíficos.</p>
<p>Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study</p> <p>H. Okan Dogan et al.</p>	2012	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Las mutaciones en el gen MEFV localizadas en ciertos exones, constituyen la causa principal de FMF. Dichas alteraciones afectan la función de la pirina, modificando la regulación inflamatoria en neutrófilos y monocitos.</p>
<p>Familial Mediterranean Fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations</p> <p>M Medlej-Hashim et al.</p>	2001	<p>Estudio transversal y analítico</p>	<p>Se identifica una relación significativa entre el genotipo homocigoto M694V y niveles elevados de IgD en pacientes con FMF. Además, los niveles altos de IgD parecen correlacionarse con una mayor gravedad clínica, principalmente en la artritis.</p>

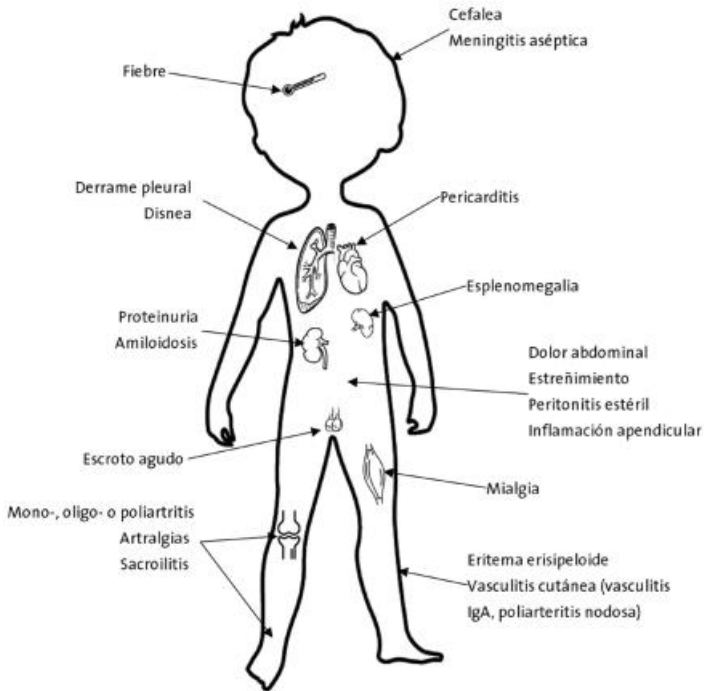
El papel de anakinra en la fiebre mediterránea familiar.  Tejedor Tejeda et al.	2024	Caso clínico	Anakinra, fármaco biológico que inhibe la interleucina 1 $\beta$ , sustancia que provoca la inflamación en FMF. Este fármaco se indica en casos de resistencia o intolerancia a la colchicina.
Fiebre Mediterránea Familiar.  Violeta Bittermann et al.	2020	Revisión bibliográfica	Canakinumab, fármaco biológico útil para casos de resistencia a la colchicina. El mecanismo de acción consiste en inhibir la interleucina 1 $\beta$ .
Correlación genotipo-fenotipo de FMF en turcos azeríes iraníes: asociación entre la mutación M694V/R761H y la amiloidosis  Morteza Jabbarpour Bonyadi et al.	2015	Estudio observacional transversal	Se observaron casos de amiloidosis renal tanto en pacientes con el genotipo homocigoto M680I/M680I como en aquellos que portaban las mutaciones M680I o M694I en estado heterocigoto.  Sin embargo, en este estudio no se ha encontrado una relación clara entre la mutación homocigota de M694V y la amiloidosis.
Taponamiento cardiaco como forma de inicio de fiebre	2013	Estudio de caso	Se ha observado patrones de herencia dominante atípica en algunos casos concretos de la enfermedad. Además, la pericarditis puede ser una

mediterránea familiar con herencia autosómica dominante.			manifestación poco común de la FMF.
F. Sánchez Ferrer et al.			

**Figura 2.** Estructura y función de la proteína pirina (13).



**Figura 3.** Manifestaciones clínicas de la FMF (10).



**Tabla 2.** Correlación genotipo- fenotipo en la FMF (elaboración propia).

MUTACIÓN	GRAVEDAD DEL FENOTIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	OBSERVACIONES ADICIONALES
M694V (homocigota)	Grave	Fiebre alta, artritis, pleuritis, esplenomegalia, eritema erisipeloides, debut temprano.	Mayor riesgo de amiloidosis. Niveles elevados de IgD.
M694I	Grave	Inicio precoz, episodios frecuentes y breves, fiebre, serositis.	Se asocia a formas severas de la enfermedad.
M680I	Moderada a grave	Similar a M694I.	Común en poblaciones mediterráneas.
V726A	Leve a moderada	Dolor abdominal recurrente, artritis, pericarditis, fiebre crónica.	Puede agravar el fenotipo en combinación con otras mutaciones.
E148Q	Leve (controvertido)	Inicio tardío, episodios menos frecuentes pero prolongados.	Puede ser más grave en heterocigosis compuesta. Alta frecuencia poblacional.
R202Q	Leve (rol incierto)	Fenotipo leve en combinación con M694V.	Posibles complicaciones a largo plazo. Baja frecuencia de diagnóstico.

P369S/R408Q	Desconocido	Síntomas similares a FMF. No forma clásica.	Consideradas polimorfismos.
-------------	-------------	---	-----------------------------