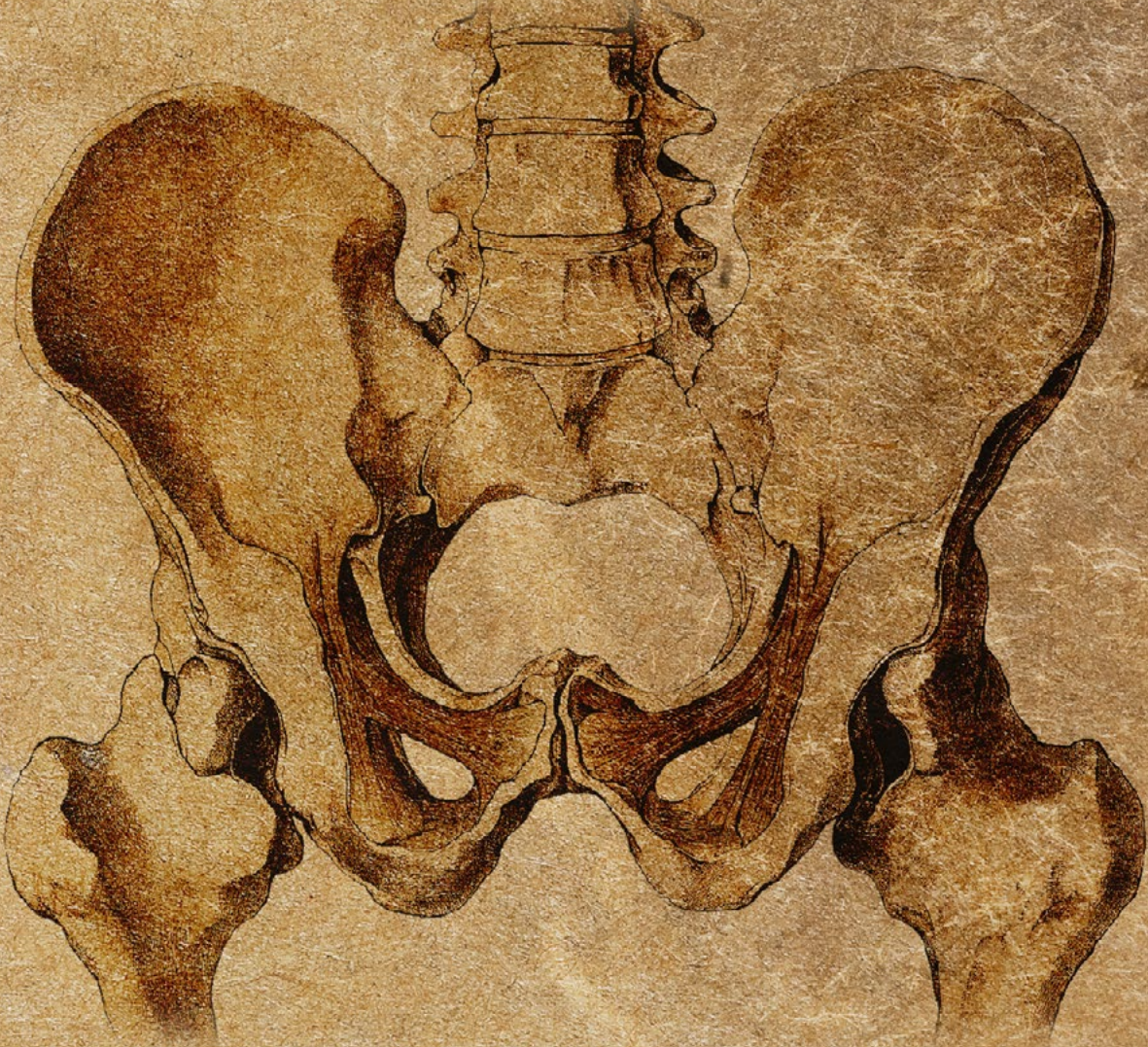


AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES:

Osteoporosis en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Una Visión Práctica
Síndrome de Fatiga Crónica

Colaboración Especial
Plan de Cuidados Personalizados de Precisión para Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico

Literatura Comentada:

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Sarcoidosis, Farmacia Hospitalaria, Digestivo, Dermatología, Enfermedad de Behçet, Síndrome Antifosfolípido, Vasculitis, Enfermedad relacionada con IgG4, Hipertensión Pulmonar, Genética, Pediatría, COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes, Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes, Miopatías Inflamatorias, Nefrología, Infecciones y Autoinmunidad, Inflamación Ocular y Enfermedades Autoinflamatorias.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Osteoporosis en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Una Visión Práctica**
Norberto Ortego Centeno
José Luis Callejas Rubio

- 18 Síndrome de Fatiga Crónica**
Julio Sánchez Román
Francisco José García Hernández

LITERATURA COMENTADA

- 29 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 32 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín

- 35 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno

- 37 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Isabel Sánchez Berná
Nuria Navarrete Navarrete

- 39 Sarcoidosis**
Carlos Romero

- 41 Farmacia Hospitalaria**
Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda

- 43 Digestivo**
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
María del Pilar Martínez Tirado

- 44 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno

- 46 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós

- 48 Síndrome Antifosfolipídico**
José Luis Rodríguez García

- 52 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 54 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

- 56 Genética**
Javier Martínez López
Javier Martín Ibáñez

- 57 Pediatría**
María José Lirola Cruz
Marta Cano Cabrera

- 59 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 61 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes**
Enrique de Ramón Garrido

- 64 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 66 Nefrología**
Ana Ávila Bernabéu
Adoración Martín Gómez
María del Mar Castilla Castellano
Ana María Márquez Ortíz

- 71 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina

- 73 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Carmen Alba Linero

- 74 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 78 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno

Colaboración Especial

- 80 Enfermería y Enfermedades Autoinmunes**
Rosa María Piñeiro Albero
M^a Dolores Roldan Valcárcel
Andoni Quintana Martínez
de Ilarduya

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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 18, Volumen 1. Marzo de 2025



Depósito legal: M-2346-2009
ISSN: 1889-3031

Comité Editorial: Norberto Ortego Centeno, José Luis Callejas Rubio y Esmeralda Manzano López.

Colaboradores: Ana Ávila Bernabéu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Cristina Borrachero Garro, Joaquín Borrás Blasco, José Luis Callejas Rubio, Marta Cano Cabrera, María del Mar Castilla Castellano, Silvia Cornejo Uixeda, Gracia Cruz Caparrós, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco José García Hernández, Marta García Morales, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Adoración Martín Gómez, Javier Martín Ibáñez, Ignacio Martín Suárez, Javier Martínez López, María del Pilar Martínez Tirado, Ana María Márquez Ortíz, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Rosa María Piñeiro Albero, Andoni Quintana Martínez de Ilarduya, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Carlos Romero, José Luis Rodríguez García, M^a Dolores Roldan Valcárcel, Ricardo Ruiz Villaverde, Isabel Sánchez Berná, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

Imágen de portada: Freepic

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMOTERCER NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos de Autoinmunidad, en el que contamos con un excelente artículo de fondo sobre el síndrome de fatiga crónica escrito por nuestros comentaristas habituales, los doctores Sánchez Román y García Hernández, quienes nos han prometido continuarlo en el próximo número de la revista. También encontraréis otro dedicado a la osteoporosis en las enfermedades autoinmunes, a cargo de los doctores, también habituales, Callejas Rubio y un servidor. Debo decir que el Dr. Sánchez Román, al leer las galeradas de nuestro trabajo, nos recordó con cariño y amabilidad que el término «bifosfonato», que habitualmente utilizamos, no es el más correcto y que, en su lugar, teniendo en cuenta la composición de estos fármacos, debemos utilizar «bisfosfonatos». Así lo hemos hecho, con mucho gusto.

Contamos, además, con los comentarios habituales de la literatura en enfermedades autoinmunes y, de nuevo, como viendo siendo en los últimos números, con la colaboración especial de Enfermería en Enfermedades Autoinmunes.

No me canso de agradecer la labor desinteresada de todos los colaboradores que hacen posible que esta revista siga llegando a todos vosotros. A pesar de la cantidad de trabajo a la que están sometidos todos los colaboradores, y de sus cargas familiares, cada cuatrimestre llegan puntuales todos los comentarios. Son muy pocas ocasiones las ocasiones en las que falta alguno. Y, cuando esto sucede, creerme si os digo que es por motivos de fuerza mayor. La AADEA, sin lugar a ninguna duda, ha sido, y es, un excelente punto de encuentro de muchos de los profesionales realmente interesados en las Enfermedades Autoinmunes en nuestra tierra, siendo, además, una muestra fehaciente de la importancia de la multidisciplinariedad en el abordaje de estas patologías. Es incomprensible que alguna sociedad científica, obstaculice la difusión de la revista entre sus miembros. Pero, así es la vida, un cúmulo de sinsentidos.

Esperamos que sea del agrado de todos vosotros.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN

Norberto
Ortego
Centeno^{1,2}José Luis
Callejas
Rubio^{1,2,3}¹ Departamento de Medicina. UGR.² Instituto Biosanitario Granada.³ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio (Granada).

OSTEOPOROSIS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: UNA VISIÓN PRÁCTICA

Con frecuencia se hacen coincidir los términos osteoporosis en enfermedades inmunomediadas o autoinmunes (EA) con el término osteoporosis corticoidea (OC). Sin embargo, ambos términos no son intercambiables, porque los mecanismos subyacentes, aún lejos de ser conocidos por completo, no son los mismos, como tampoco lo son los mecanismos subyacentes en todas las EA. Es cierto que la inflamación es un mecanismo común a muchas de ellas, y que cuando un paciente con una EA recibe glucocorticoides (GC), seguramente el mecanismo principal que influye en el desarrollo de osteoporosis es ese hecho, pero, en condiciones basales, las enfermedades inmunomediadas ejercen un efecto independiente sobre el metabolismo óseo que es dinámico y que, entre otras cosas, varía según se encuentren en actividad o controladas^{1,2}. Además, como es lógico, los enfermos con patología autoinmune, pueden tener, o no, los mismos factores de riesgo de la población general: sexo femenino, menopausia o andropausia, tabaquismo, sedentarismo, etc. Por si fuera poco, recientemente se ha llamado la atención sobre la posible implicación de una carga genética común, tanto para el desarrollo de la osteoporosis, como de las EA en sí^{3,4}. Es decir, la valoración, y por tanto el manejo de la osteoporosis asociada a las EA, es multifactorial y más complejo que el de la OC, precisando una atención más personalizada si cabe².

Vamos a plantear este artículo intentando dar respuestas, dentro de lo posible, a preguntas concretas.

¿QUÉ ENTENDEMOS POR OSTEOPOROSIS?

El concepto de osteoporosis (OP) ha ido variando a lo largo del tiempo. En la actualidad, el **Instituto Nacional de la Salud (INH)** de Estados Unidos la define como "un **trastorno esquelético** caracterizado por una **resistencia ósea comprometida** que **predispone** a la persona a un **mayor riesgo** de **fracturas por fragilidad**"⁵. Aunque el término se ha convertido en sinónimo de disminución de la densidad mineral ósea (DMO), esta característica no siempre está presente. Por ejemplo, una mayor longitud del cuello femoral o una mayor porosidad cortical aumentarían la fragilidad ósea sin alterar la densidad mineral. En este sentido es importante tener en cuenta que el término "resistencia ósea" refleja tanto la densidad como la calidad de los huesos⁶, ambos componentes van a verse seriamente afectados en los pacientes con EA, especialmente si reciben tratamiento con GC.

¿CUÁLES SON LAS FRACTURAS POR FRAGILIDAD? ¿Y LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS MAYORES?

Se considera fractura por fragilidad la **ocasionada** por un **traumatismo** de **baja energía**. Es decir, por fuerzas mecánicas que normalmente no causarían

una fractura, por ejemplo, una **caída**, estando de **pie** o **sentado**. Las fracturas por fragilidad más frecuentes y relevantes son las del **fémur proximal**, de la **columna vertebral**, del **húmero proximal** y del **antebrazo distal**; también pueden producirse en la pelvis, las costillas y la región proximal de la tibia⁷. No se consideran fracturas por fragilidad las que afectan al cráneo y macizo facial.

El término **fractura osteoporótica mayor (FOM)** incluye las fracturas de **cadera**, **vertebrales clínicas**, de **muñeca** y de **húmero proximal**.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS?

Según la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** el diagnóstico de osteoporosis se fundamenta, únicamente, en los resultados de la densidad mineral ósea (DMO). Una persona tiene OP si el **T-score** en **columna lumbar**, **cuello femoral** o **cadera total** es **igual o inferior a -2,5 desviaciones estándar (DE) respecto al pico de masa ósea** poblacional⁷.

El problema de esta definición es que una buena parte de las fracturas por fragilidad se producen en sujetos con un T-score > -2,5 DE. Es por esto que la *National Bone Health Alliance (NBHA)* ha **propuesto considerar el diagnóstico de OP** en las **siguientes circunstancias**:

- T-score** en **columna lumbar**, **cuello femoral** o **cadera total** $\leq -2,5$ DE.
- Fractura femoral** por **fragilidad**, independientemente del valor de la DMO, en **mujeres posmenopáusicas** y en **varones > 50 años**.
- Fractura** por **fragilidad** de **vértebra**, **húmero proximal** o pelvis en **mujeres posmenopáusicas** y en **varones > 50 años**, si se constata una DMO baja (**T-score < -1,0 DE**).

La fractura del antebrazo genera dudas en cuanto a su inclusión o no como definitoria de OP. Además, según la NBHA se debe considerar como diagnóstico de OP para la población americana un riesgo cuantificado con el **Fracture Risk Assessment (FRAX®)** $\geq 20\%$ para **FOM**, o un **riesgo de fractura de fémur** $\geq 3\%$ ⁸.

¿PADECER UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE, AUMENTA EL RIESGO DE PRESENTAR OSTEOPOROSIS DENSITOMÉTRICA Y FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS?

La osteoporosis se considera una **comorbilidad** muy **frecuente** entre los **pacientes** con **enfermedades autoinmunes** debido a varios factores, entre otros: la

propia enfermedad, el tratamiento crónico con diferentes fármacos lesivos para el hueso, especialmente los GC, la inmovilidad, o las bajas concentraciones séricas de vitamina D⁸, que con frecuencia se encuentra en todas ellas. No obstante, cuando revisamos la prevalencia de OP en las diferentes patologías autoinmunes, la mayor parte de los estudios se han realizado en base a la DMO y hay muy pocos que hayan analizado la prevalencia de fracturas que, por otra parte, es lo que realmente nos interesa. Además, como es lógico, solo se encuentran estudios referentes a las patologías más prevalentes, de tal manera que, en otras muchas, lo que sabemos es por extrapolación, lo que probablemente nos llevará a incurrir en más de un error. Vamos a hacer una breve reseña según algunas patologías más frecuentes, centrándonos especialmente en el desarrollo de fracturas:

Artritis reumatoide (AR)

Es la EA más estudiada. En un metanálisis publicado en 2017⁹, que incluyó 13 estudios, se encontró que los pacientes con AR tenían un riesgo relativo de fractura 2,25 superior a la población general, siendo el riesgo relativo de fractura vertebral de 2,25 y de 2,41 el de cadera.

En un metanálisis publicado en 2018¹⁰, en el que se incluyeron 25 estudios y un total de 288.000 pacientes de poblaciones diferentes, se observó una incidencia de fracturas totales de 33 x 1000 personas/año, siendo la incidencia de fracturas por fragilidad de 15,3 x 1000 personas/año (7,5 la incidencia de fracturas vertebrales; 4,3 la de cadera; 3,4 la de antebrazo y 1,9 las de húmero proximal). Esto quiere decir que el riesgo relativo de padecer una fractura fue un 52% mayor en los pacientes con AR respecto a la población general y el de las fracturas por fragilidad un 61%. Las mujeres mostraron un mayor riesgo de fracturas. Se relacionaron con la aparición de fracturas la duración de la enfermedad, una mayor actividad de la misma y una dosis de prednisona superior a 10 mg/día.

En España, un estudio de casos y controles publicado en 2023¹¹, que incluyó 330 pacientes postmenopáusicas, con una AR de 8 años de evolución promedio, de las cuales un 85% habían recibido corticoides, estando un 69% de ellas en remisión o con baja actividad, y 660 controles, mostró una incidencia de fracturas mayores 2,6 veces superior en las pacientes con AR. Fueron factores de riesgo para presentar una fractura: la edad, tener antecedente de fractura en los padres (HR: 8,6), haber tenido una fractura previa (HR: 10,37), una DMO baja, presencia de discapacidad, años de menopausia, tener una enfermedad activa, presentar erosiones radiológicas y la dosis de GC.

Cómo buena noticia decir que, según un estudio reciente¹², la incidencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas ha disminuido de forma notable en los pacientes con AR en los últimos años. Esto se atribuye, sobre todo, al incremento del uso de biológicos.

Aunque nosotros pensamos que, de ser así, posiblemente sea gracias a un conjunto de factores de difícil análisis. De hecho, autores noruegos, en un estudio prospectivo, confirman que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de padecer fracturas que la población general (40%), sin observar diferencia entre los que reciben tratamiento con biológicos y los que no¹³.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

En el caso del LES también hay varios estudios que analizan la prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas.

En una revisión de la literatura realizada en 2016 se destaca que la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas estaría aumentada en los pacientes con LES entre 1,2 y 4,7 veces¹⁴. Las fracturas morfométricas se presentarían en el 13,7-50% de los pacientes. Hasta una de cada 3 fracturas aparecerían en pacientes con DMO normal, por lo que los autores recomiendan hacer cribado de osteoporosis mediante Rx de columna en todos los pacientes. Los factores de riesgo para la aparición de fracturas fueron: edad, tiempo de evolución de la enfermedad, gravedad y uso de GC.

Una revisión sistemática del mismo año analizó la DMO y la frecuencia de fracturas observadas entre 1996 y 2015¹⁵. Se incluyeron 6 estudios. Se encontró un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas del 33% en hombres y el 55% en mujeres. En el caso de la cadera, el riesgo aumentó un 88% en mujeres y un 90% en hombres (dicho de otra manera, lo mismo en hombres y mujeres).

En un estudio observacional prospectivo de 8 años, realizado en México y publicado en 2017¹⁶, se encontró una incidencia anual de fracturas vertebrales morfométricas en mujeres, de 3,5 por cada 100 pacientes/año. Los factores de riesgo para su aparición fueron: duración de la enfermedad, dosis de corticoides acumulada, menopausia, presencia de una fractura previa y la DMO de cadera total. Estos mismos autores publicaron una revisión sistemática poco después¹⁷ encontrando una menor DMO en pacientes con LES respecto a controles y en LES con fractura frente a los no fracturados. Curiosamente no encontraron una relación entre la dosis de GC recibida y la aparición de fracturas.

En 2019 se publicó un estudio muy interesante realizado en USA¹⁸. Se analizaron dos cohortes apareadas procedentes de Medicaid, que incluyeron casi 50.000 casos de LES, un 20% de los cuales padecían nefritis lúpica (NL), y algo menos de 200.000 sujetos de la población general. Los autores encontraron una incidencia de fracturas 2,4 veces mayor en los pacientes con LES que subió a 3 veces en el caso de que padecieran NL.

Otra forma de abordar el problema se diseñó en un estudio poblacional realizado en Canadá, en concreto en British Columbia¹⁹. Se hizo un seguimiento de

una población de prácticamente 5 millones de habitantes en el periodo transcurrido entre 1997 y 2015 y se analizó la presencia de fracturas de cadera que aparecieron en 25.235 personas sin LES y 5.047 con LES, evidenciándose un HR de fractura de 1,62 a favor de los pacientes de LES. Es decir, padecer un LES se demostró que es un factor de riesgo independiente para presentar una fractura de cadera.

Esclerodermia

En el caso de la esclerodermia hay menos información que en el caso de la AR o el LES. Un estudio de cohortes (5,2 años de seguimiento), realizado en Taiwán y publicado en 2013²⁰, encontró un riesgo relativo de fracturas por fragilidad de 1,74; de 1,89 en el caso de la cadera y 1,78 en el caso de las vertebrales.

Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes

Un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en el Reino Unido en 2018, a partir de datos del *Clinical Practice Research Datalink*, encontró un incremento del riesgo de fracturas osteoporóticas del 63% en pacientes con polimialgia reumática y del 64% en pacientes con arteritis de células gigantes.

Enfermedad inflamatoria intestinal

En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) contamos con una revisión sistemática de 2019 en la que se incluyeron diez estudios con un total de 470.541 pacientes²¹ y en la que se encontró un riesgo de fracturas generales en pacientes con EII similar al de los controles. No obstante, la OR de fracturas de columna vertebral estuvo significativamente elevado (2,21), a diferencia del riesgo de fracturas en otras localizaciones (cadera, costilla y muñeca). Los pacientes con fracturas tomaban GC con más frecuencia que los que no tenían fracturas (OR, 1,47; P=0,057; IC 95%, 0,99-2,20; I<0,0001%).

¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA OSTEOPOROSIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

Son varios los mecanismos implicados conocidos. En primer lugar, y haciendo una consideración genérica, que tiene excepciones al entrar en cada enfermedad en concreto, se considera un mecanismo inflamatorio que actuaría a través de las vías RANKL/osteoprotegerina y Wnt/ β -catenina²² y que se resume en la Figura 1.

Por otra parte, cada vez es más evidente que los sistemas inmunitario y óseo comparten mecanismos reguladores comunes. Es tal la relación entre

osteoporosis y enfermedades autoinmunes que algunos autores han especulado con que la osteoporosis pueda considerarse una más de ellas²³. Por otra parte, el concepto osteoimmunología hace referencia a la interrelación existente entre ambos sistemas. Interacciones que no se limitan al efecto unidireccional del sistema inmunitario sobre el metabolismo óseo. En los últimos años se ha asistido al descubrimiento de efectos de las células óseas en la regulación inmunitaria, como la función de las células osteoprogenitoras en la regulación de las células madre hematopoyéticas y la supresión de las neoplasias hematopoyéticas mediada por osteoblastos²⁴. En el campo de la autoinmunidad, decir que los anti-CCP, propios de la AR son capaces de estimular la activación de los osteoclastos; y que otros autoanticuerpos, como los anti-DNA nativo, los autoanticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) se han asociado con un

mayor riesgo de fracturas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas, independientemente de otros factores de riesgo conocidos (edad, menopausia, IMC, hormonas tiroideas, etc.).

Recientemente se ha llamado la atención sobre la posibilidad de que las enfermedades autoinmunes y la osteoporosis **compartan genes y vías de señalización**, lo que abre puertas a buscar nuevas dianas terapéuticas intentando actuar al unísono sobre ambas entidades³.

Como no podía ser de otra manera, la **microbiota intestinal** se ha propuesto como un nexo de unión entre la masa ósea y las enfermedades autoinmunes²⁵.

La **inmovilización** que en ocasiones provocan las enfermedades autoinmunes y los **fármacos** utilizados para su control, especialmente los GC, son otros factores asociados al desarrollo de osteoporosis en estos enfermos.

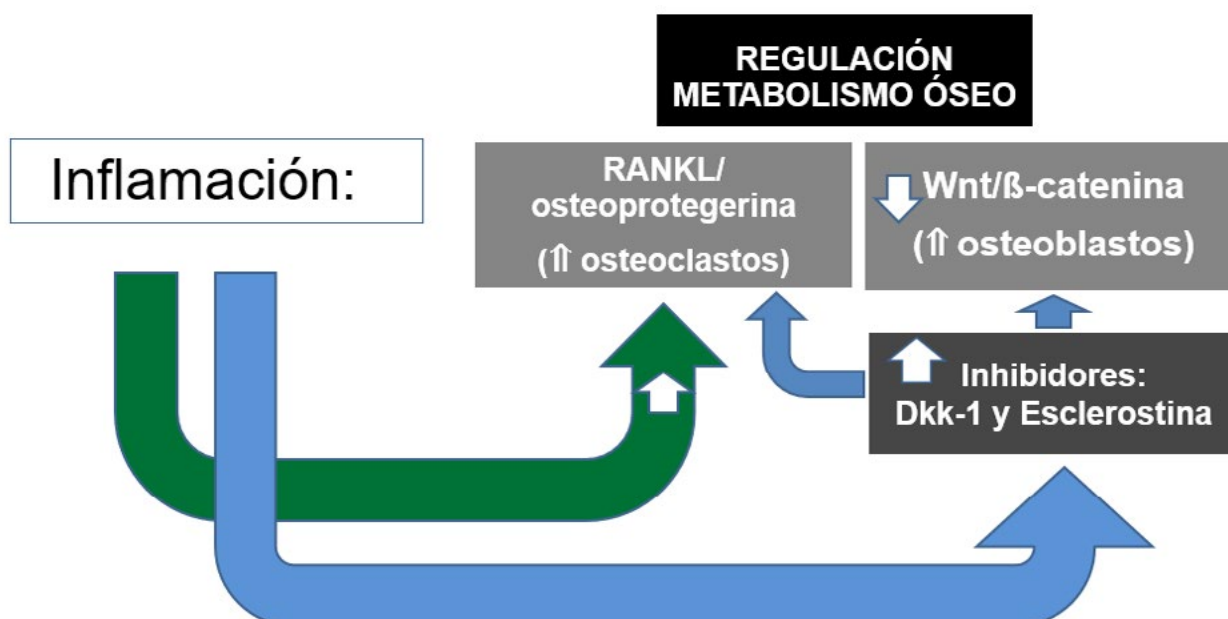


Figura 1. El receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL)/osteoprotegerina (OPG) y Wnt/ β son los principales reguladores de la remodelación ósea. El RANKL es una citoquina de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y, junto con su molécula señuelo OPG, regula la actividad de los osteoclastos. Se ha demostrado que el RANKL es esencial para la maduración y el desarrollo de los osteoclastos. La inflamación activaría esta vía. Por el contrario, la vía Wnt/ β -catenina regula la diferenciación de los osteoblastos activando la transcripción de genes específicos de los osteoblastos y actuando como regulador principal de la osteogénesis. Los inhibidores de Wnt: la proteína 1 relacionada con Dickkopf (Dkk-1) y la esclerostina, contrarrestan la actividad del sistema Wnt uniéndose a los receptores transmembrana de Wnt, LRP5 y Frizzled, lo que es favorecido por la inflamación. Además, el aumento de Dkk-1 y esclerostina se ha asociado con la activación de los osteoclastos¹.

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS TIENE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES?

La osteoporosis inducida por GC es la **más común** de las **osteoporosis secundarias**. **Afecta especialmente**, aunque no de forma exclusiva, al **hueso trabecular** y, por tanto, a las vértebras. Es importante tener en cuenta algunos aspectos de esta entidad:

- Las **fracturas** asociadas al consumo de corticoides son evidentes desde **poco después** de **iniciar el tratamiento**²⁶.
- **No hay dosis segura**. El incremento del riesgo de fractura asociada al consumo de GC se puso de manifiesto claramente a partir de los estudios poblacionales de van Staa et al.²⁷, en los que se vio que dosis tan bajas como 2,5 mg/día de prednisona producen un incremento del 17% en las fracturas no vertebrales y del 20% de las vertebrales; riesgo que aumenta de forma exponencial a medida que aumenta la dosis de GC, de tal manera que, a partir de 7,5 mg/día, el riesgo de fracturas no vertebrales se multiplica por 1,6 y el de las vertebrales por más de 5.
- A **igualdad de MO**, en los pacientes tratados con GC, el **riesgo de fractura vertebral se multiplica por 3 y el de cadera por 2**²⁸.
- Hasta el **40%** de los **pacientes** tratados con GC de forma crónica pueden tener alguna **fractura vertebral asintomática**.
- La **pérdida de masa ósea** (MO) asociada al consumo de GC sigue un **patrón bifásico**, con una **pérdida rápida** debida al efecto sobre los osteoclastos, que **comienza en los 3 primeros meses**, alcanza su **pico a los 6**, y continúa a ritmo elevado, aunque más lento, **hasta el final del primer año**, en el que se habrá perdido entre el 6 % y el 12 % de la MO. **Posteriormente**, mientras se sigan administrando los GC, y fruto sobre todo del efecto sobre los osteoblastos, sigue una **pérdida más lenta**, de aproximadamente el 3 % anual²⁹.
- El **riesgo de fractura es mayor y más precoz** que la **pérdida de MO**. Se **incrementa** hasta en un **75 %** en los **primeros 3 meses**, cuando todavía no es manifiesta la caída de MO^{30,28}, lo que sugiere que la fragilidad ósea se debe a una alteración cualitativa no captada por la medición de la MO. Esto se ve corroborado por otros dos hallazgos: **tras la interrupción** de un **tratamiento crónico** con GC el **riesgo de padecer una fractura disminuye en los 3 primeros meses** hacia niveles previos al uso de GC²⁷, antes de que se haya recuperado la MO²⁸; y más de 1/3 de las mujeres en tratamiento crónico con GC que experimentan una fractura vertebral tienen una MO normal³¹. Este hecho hace que la medición de MO diste de ser el método ideal para identificar a los pacientes en tratamiento crónico con GC con mayor riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas³².

- La **incidencia de fractura es mayor** en personas de **más edad**, con **dosis mayores** y un tiempo más prolongado de administración de GC³¹.
- La **enfermedad de base** para la que se administran los GC (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal) **puede provocar** por sí misma **pérdida de masa ósea y fracturas**.
- Los **GC inhalados y administrados por vía tópica** en general, tienen **menos efectos adversos** y menos graves que los administrados por vía oral.

¿PODEMOS PREDECIR QUÉ PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESTÁN EN MAYOR RIESGO DE PRESENTAR UNA FRACTURA POR FRAGILIDAD?

Desde hace años disponemos de la herramienta FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*)³³, con o sin densitometría (DXA), que, a partir de una docena de datos sencillos de recoger, nos calcula la probabilidad de fractura a los 10 años, tanto de cadera, como de fracturas osteoporóticas mayores: vertebral, antebrazo, cadera y hombro. Tiene la ventaja de estar adaptado a cada país (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>), y la desventaja de no saber cómo funciona exactamente en los pacientes con EA. De hecho, solo está validado en la AR³⁴. Posiblemente, cuando el paciente padezca una EA diferente deberíamos aplicar el FRAX como si tuviera una AR³⁵. Recordar que el FRAX está diseñado para personas >40 años y **sin fractura previa**.

Hay que mencionar también que, en el caso de la OC, el **FRAX no discrimina los tiempos ni las dosis** de GC. Solo considera si el paciente está actualmente expuesto a GC orales, o ha estado expuesto previamente a GC orales, durante más de 3 meses a una dosis de prednisona (o equivalente) de 5 mg/día o más. Tampoco se valora el riesgo asociado a bolos de corticoides, que cada vez utilizamos con más frecuencia. Como es fácil de entender, en muchos pacientes no se estimará adecuadamente el riesgo.

¿APORTA ALGO CALCULAR EL TRABECULAR BONE SCORE (TBS)?

La medición de la DMO mediante DXA es la técnica actual para establecer el diagnóstico de osteoporosis y predecir la aparición de fracturas. Sin embargo, la mayoría de las fracturas por fragilidad ocurren en personas sin osteoporosis densitométrica, sobre todo si están tratadas con GC. Es por eso que se han bus-

cado otras herramientas que valoren de forma más adecuada el riesgo de fractura. Entre ellas el TBS. Se trata de un **índice numérico** que **permite estimar** la **microarquitectura ósea trabecular a partir del análisis** de las **imágenes** de la **DXA de columna lumbar mediante** la aplicación de un **software informático**. El TBS está directamente correlacionado con el número de trabéculas y su conectividad, y negativamente con el espacio entre las trabéculas. Es decir, un alto valor de TBS significa que la microarquitectura ósea es densa y está bien conectada, con pequeños espacios entre las trabéculas. Por el contrario, un bajo valor de TBS significa que la microarquitectura del tejido óseo es incompleta y está mal conectada, con amplios espacios entre las trabéculas. Se considera que hay una **microarquitectura degradada (MAD)**, y por tanto mayor riesgo de fractura, cuando el **TBS es inferior a 1,230**, siendo **normal** cuando es **superior a 1,350**³⁶. Destacar que **el TBS no se correlaciona con la DXA**.

Se ha estudiado la utilidad de TBS en diferentes EA encontrando que sería mejor predictor de fracturas que la DXA³⁷. En el caso del LES, en un estudio retrospectivo realizado en un único centro, se encontró que una puntuación de TBS mayor de 1,254 tendría un alto valor predictivo negativo (VPN) de fractura vertebral³⁸. En otro estudio, realizado en España, que incluyó 117 pacientes con EA tratados con GC, se encontró que el TBS discrimina mejor que la DXA a los pacientes con fracturas. No obstante, el TBS no desplazaría a la DXA, sino que la complementaría. En todo caso, el valor predictivo positivo de presentar una fractura por fragilidad teniendo osteoporosis en la DXA, sería 0,22 y subiría a 0,40 si se acompaña de una MAD. El VPN pasaría de 0,85 a 0,88. Vamos, que tampoco sería para tirar cohetes. Desde el punto de vista práctico creemos que no es una técnica extendida en la práctica cotidiana y es poco probable que lo sea en el futuro.

¿CUÁNDO Y CÓMO ACTUAR PARA MEJORAR EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS ASOCIADA AL CONSUMO DE CORTICOIDES? ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

Es curioso que hay muchas guías con diferentes recomendaciones, aunque todas ellas se han elaborado a partir de unos pocos ensayos clínicos. Esto nos lleva a pensar que hay diferentes formas de interpretar la evidencia, que realmente la evidencia es muy pobre o las dos cosas a la vez. Y eso sin contar con los egos de los líderes de cada una de las sociedades que elaboran esas guías.

Una de las guías más reconocida y posiblemente la más utilizada, es la de la ACR³³. Hay que decir que la de 2022 es bastante más compleja que las versiones anteriores, lo que pensamos puede ser una barrera para su aplicación en la práctica diaria.

Algunos puntos a considerar serían:

- Según la mayoría de las guías, en **todo paciente** que **inicie** la toma de **cualquier dosis** de **corticoides** con una **duración anticipada** de **más de 3 meses** hay que **considerar** el problema de un posible **desarrollo** de **osteoporosis** y tomar medidas para su prevención o tratamiento.
- Las medidas que se tomen deben ser **adaptadas al riesgo de fractura** individualizado y no un fruto de un protocolo mecánico.
- Las **medidas** preventivas o terapéuticas que se tomen deben ser explicadas y **consensuadas**, siempre que sea factible, con los pacientes.
- En el manejo de la osteoporosis asociada a los pacientes con EA consideraremos **medidas generales y medidas específicas**.
- Para calcular el riesgo de fractura es bueno aplicar el FRAX y seguramente el cálculo del riesgo mejore si, independientemente de la enfermedad autoinmune que padezca nuestro paciente, marcamos la casilla de artritis reumatoide como presente.
- No olvidar que el FRAX se desarrolló para personas de edad ≥ 40 años y que se puede hacer sin disponer de una DXA. Las **medidas preventivas** de pérdida de masa ósea y desarrollo de fractura debe hacerse de **forma precoz**, sin esperar a recibir los datos de la DXA. Luego, cuando tengamos esos datos, podremos modular nuestra actuación.
- En **pacientes** que tomen una **dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona**, se debe **aumentar** el **FRAX** en un **15%** para el **riesgo de fractura mayor** y un **20%** para el **riesgo de fractura de cadera**³⁹.
- La clasificación como riesgo bajo, medio, alto o muy alto, podemos hacerla según la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del riesgo de fractura a 10 años según el FRAX. Recoge la probabilidad en tanto por ciento

	Fémur (%)	Total (%)
Riesgo bajo	<1	<10
Riesgo medio	1-3	10-20
Riesgo alto	3-4,5	20-30
Riesgo muy alto	>4,5	>30

- En la valoración del paciente, una **radiografía lateral** de **columna** es sencilla y nos aporta información valiosa. La radiografía se puede sustituir por una valoración de la existencia de fractura vertebral (**VFA**) realizada con la misma DXA. Es más cómodo, pero consigue una peor visualización de las vértebras⁴⁰.

1. MEDIDAS GENERALES

- **Controlar la enfermedad** intentando utilizar la menor dosis posible de corticoides. Seguramente, los estudios que no han encontrado relación entre el uso de GC y el desarrollo de osteoporosis, sea porque esos corticoides, independientemente de su efecto deletéreo sobre el hueso, estén contribuyendo a mantener la enfermedad controlada, consiguiendo un equilibrio entre beneficio y perjuicio sobre la MO.
 - Recomendar a nuestros enfermos que mantengan una **actividad física aeróbica** adecuada a sus posibilidades. Aplicar el principio de que lo que se pueda hacer es mejor que no hacer nada. Son recomendables los **ejercicios con pesas** para evitar tanto la pérdida de masa ósea como la atrofia muscular.
 - Debemos insistir a nuestros enfermos que **dejen de fumar**, lo cual es, en ocasiones, realmente difícil de conseguir, y que no consuman **alcohol** o, en el peor de los casos, que eviten tomar más de 2 bebidas de alcohol al día.
 - Hay que asegurar un **consumo adecuado de calcio (800-1200 mg/día)**, máxime si el paciente recibe GC, ya que los corticoides inducen un balance de calcio negativo al disminuir la absorción intestinal y aumentar la eliminación renal.
 - **El mejor calcio es el que se toma con el alimento.** Si hacemos una pequeña encuesta a nuestros enfermos, utilizando alguna de las muchas calculadoras existentes (<https://calciumcalculator.osteoporosis.foundation/>), observaremos que la mayoría consumen muy poco, muchos incluso menos de 500 mg/día. Merece la pena revisar el calcio que contienen los principales alimentos que puedan gustar a cada enfermo concreto para que aumente la ingesta. Por ejemplo, a personas que le gusta el yogur si sustituyen el normal por Densia®, cada unidad le aportará 500 mg, lo que puede hacer que alcance los niveles suficientes, con solo tomar una ingesta 1 o 2 al día. Si nuestro enfermo no consigue ingesta adecuada de calcio con la dieta, procederemos a administrar suplementos que, por otra parte, y en general, son de los fármacos peor tolerados y que antes se abandonan por diferentes motivos. Si, por otra parte, el enfermo consume calcio suficiente con la dieta, nos abstendremos de añadir suplementos. No es infrecuente encontrar en la consulta personas que toman 4 yogures al día y, además, reciben suplementos de calcio porque tienen tratamiento con GC.
 - Si aportamos suplementos de calcio en forma de **carbonato cálcico** (Natecal®, Mastical®, Carbo-cal®) debemos saber que se deben administrar después de la ingesta, para favorecer su absorción.
- Esto no sucede con el **citrato** (Ideos®, Demilos®), que puede administrarse fuera de las comidas.
- Es **recomendable dividir la dosis diaria** de los **suplementos** de calcio en **cantidades más pequeñas**, generalmente de 500 miligramos o menos cada vez.
 - Además nos aseguraremos de que el paciente tenga **niveles suficientes de vitamina D** que, como hemos dicho, para mantener una salud ósea adecuada se recomienda se sitúen por encima de 30 ng/ml. Dicho esto diremos también que nosotros no encontramos una mejor respuesta al tratamiento con bisfosfonatos en pacientes tratados con GC según que tuvieran niveles óptimos o subóptimos⁴¹.
 - Los **pacientes tratados con GC** muestran **menores niveles de vitamina D**⁴², seguramente por la participación de varios factores: la enfermedad que condiciona su uso, un déficit de 25 hidroxilasa hepática, un aumento del catabolismo de la vitamina D o una posible ganancia de tejido adiposo que secuestra la vitamina disminuyendo su biodisponibilidad⁴³.
 - Recordar que si la medición de vitamina D la hacemos en otoño-invierno es normal que obtengamos niveles inferiores a si lo hacemos en primavera-verano. Si nuestro enfermo, por lo que sea, tiene niveles suficientes no necesita suplementos. Parece una obviedad pero, con frecuencia, actuamos por protocolo sin tener en cuenta las necesidades reales. De la misma manera, si con los suplementos indicados observamos que no se alcanzan los niveles recomendados, debemos investigar la causa: obesidad, mala adherencia al tratamiento, dosis que toman insuficiente... y actuar en consecuencia.
 - En cuanto al preparado de vitamina D a administrar, decir que en España disponemos tanto de colecalciferol (vitamina D3), como calcifediol (25(OH) vitamina D). Nosotros conseguimos niveles adecuados con más frecuencia, con calcifediol (Hidroferol 0,266®: 1 cápsula/15-30 días), que con colecalciferol (Vit D3: 800 UI/día)⁴⁴. La explicación podría ser que, en pacientes que toman corticoides, se inhibe la acción de la 25 hidroxilasa hepática.
 - Los **metabolitos activos** de la **vitamina D** **no se suelen usar** en el manejo de la osteoporosis asociada al consumo de corticoides ni de la relacionada con las EA. **No aportan beneficios** y hay que hacer un control más estricto de los niveles de calcio en sangre y orina, lo que complica el seguimiento de pacientes que, por otra parte, ya lo tienen complicado por su enfermedad.
 - Para aguar un poquito la fiesta deciros que recientemente, un **estudio multicéntrico** a gran escala, **cuestionó la utilidad** de la **suplementación con vitamina D y/o sales de calcio para prevenir el riesgo de fracturas óseas en personas con osteoporosis**⁴⁵.

2. TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES TRATADOS CON GC

Nos referimos a la administración de fármacos que actúan de forma directa sobre la masa ósea. Disponemos de **fármacos antirresortivos**: bisfosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) y un biológico (denosumab); y **osteoformadores**: PTH y análogos de la PTH (PTHrP) (teriparatida y abaloparatida) y un biológico (romosozumab), que también tiene propiedades antirresortivas).

Como premisa, vaya por delante que las **recomendaciones** se basan en **pocos estudios**, con **pocos pacientes** en general, **centrados** más en la prevención de pérdida de **masa ósea** que en la prevención de fracturas. Por si fuera poco, en el caso de pacientes que toman GC, muchos de los estudios no distinguen entre los que empiezan el tratamiento y los que llevan meses tomándolos (lo que podemos encontrar en los trabajos más antiguos como profilaxis primaria y secundaria), con el resultado final de que la evidencia disponible es poca y de baja calidad. Por otra parte, con mucha frecuencia, se extrapolan a nuestros enfermos las recomendaciones que se hacen en la osteoporosis postmenopáusicas, una situación que, como ya hemos comentado, es muy distinta.

A continuación recogemos las **recomendaciones** de la **ACR**, pero **simplificadas** y **adaptadas** según nuestra experiencia:

- Se recomienda **valorar el inicio tratamiento** farmacológico para prevenir el desarrollo de OP en pacientes que van a recibir **glucocorticoides** en una dosis $\geq 2,5$ mg/día durante **más de 3 meses**, según el **riesgo de fractura** calculado.
- Pacientes con **dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona durante >30 días**, o con **antecedente de fractura por fragilidad**. En estos casos se debe iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata, sin esperar a disponer de una DXA. También en caso de una dosis acumulada de >5 g/año de prednisona^{33,46}. En estos casos se puede valorar como primera opción PTH/PTHrP. Otra opción es indicar antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab). Afortunadamente, cada vez utilizamos estas dosis tan altas durante un tiempo más limitado.
- Mujeres postmenopáusicas y hombres de >50 años con un **riesgo muy alto** de fractura (Tabla 1), se recomienda PTH/PTHrP en lugar de antirresortivos. La idea es que en estos pacientes predomina la falta de formación ósea y, por eso, los osteoformadores tendrían una mayor indicación. **No obstante**, los antirresortivos (denosumab o bisfosfonatos) serían la segunda opción. Nuestra idea es que PTH/PTHrP apenas se utilizan en la práctica clínica por falta de familiarización con su manejo.
- Mujeres postmenopáusicas y hombres de >50 años con un **riesgo alto** de fractura (Tabla 1), podemos utilizar denosumab, bisfosfonatos o PTH/PTHrP.

- Mujeres postmenopáusicas y hombres de >50 años con un **riesgo moderado** de fractura (Tabla 1) podemos utilizar bisfosfonatos, pero también denosumab o PTH/PTHrP.
- Mujeres postmenopáusicas y hombres de >50 años con un **riesgo bajo de fractura** (Tabla 1) y en mujeres premenopáusicas y hombres de **<40 años** con dosis de prednisona $<7,5$ mg/día y Z-score > -3 (prácticamente el 100% de las personas de esta edad), nos limitaremos a las medidas generales y hacer una reevaluación en 1-2 años.
- En **mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años** el **riesgo** de fractura es **mínimo, con dosis de prednisona $<7,5$ mg/día**. En los ensayos clínicos realizados con diferentes fármacos, apenas se han evidenciado fracturas en el brazo placebo. Por eso, en la inmensa mayoría de estos casos será suficiente mantener una ingesta adecuada de calcio y niveles suficiente de vitamina D, así como una actividad física adecuada. En el improbable caso de que haya una fractura por fragilidad previa se indicará un bifosfonato vía oral. En la práctica clínica, y según nuestra experiencia, estos pacientes suelen recibir tratamiento con bisfosfonatos.

La Sociedad Española Reumatología hace unas recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico parecidas⁴⁷, pero más simplificadas y, posiblemente, más prácticas. Se recomienda tratamiento farmacológico en dos situaciones:

1. Pacientes con **dosis inicial ≥ 30 mg/día** de prednisona. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata.
2. Mujeres **posmenopáusicas** y **varones >50 años** con **dosis de prednisona ≥ 5 mg/día** que además presenten alguna de las siguientes condiciones:
 - a) **Fractura previa** por fragilidad.
 - b) **Baja DMO** (T-score $\leq -1,5$ DE en columna o cadera).
 - c) **Riesgo elevado de fractura**:
 - FRAX® para cadera $\geq 3\%$, o
 - FRAX® para fractura principal $\geq 10\%$ si se calculó sin DXA, o $\geq 7,5\%$ si se hizo con DXA.

ALGUNOS COMENTARIOS SOBRE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES

Bisfosfonatos. Son los fármacos más utilizados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en el contexto de EA, con o sin GC. Tienen indicación en la OC: alendronato, risedronato y ácido zoledrónico.

Alendronato ha demostrado mejorar la MO en vértebras y mantenerla en cuello femoral, consiguiendo una disminución de fracturas vertebrales. Se utiliza en dosis semanal de 70 mg.

Risedronato previene la pérdida de MO, tanto en tratados con GC de forma crónica como en tratamientos de reciente comienzo, en columna lumbar y cuello de fémur, disminuyendo en un 70% las nuevas fracturas vertebrales. La dosis recomendada es de 35 mg a la semana o 70 mg dos días consecutivos cada mes.

El **ácido zoledrónico** sería más eficaz que risedronato para conseguir un incremento de la MO. La dosis recomendada es de 5 mg al año. Es especialmente útil en pacientes de enfermedades crónicas polimedicados.

PROBLEMAS DE LOS BISFOSFONATOS

Los orales deben tomarse con 200 ml de agua, y mantenerse de pie y en ayunas durante 30 minutos. Esto no suele ser un gran problema. Zoledrónico se acompaña de una reacción aguda que cursa con fiebre, artromialgias, febrícula y, menos frecuentemente, síntomas como un proceso gripal, en el 10% de los casos. Se puede prevenir utilizando premedicación con paracetamol (1 g v.o.).

Todos ellos se recomiendan que se eviten en niños y mujeres premenopáusicas, salvo que haya mucho riesgo de fractura.

También hay dudas sobre el uso a largo plazo de los bisfosfonatos. Por una parte, el estado de bajo recambio óseo podría ser responsable de la aparición de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas femorales. Por otra, lo más preocupante, es su utilidad real a largo plazo. Hemos comentado que el mecanismo fisiopatológico fundamental de la OC, pasados los primeros meses de su administración, es una osteoporosis de bajo recambio, con supresión tanto de formación como de resorción y la eficacia de los bisfosfonatos es superior en situaciones de alto recambio, como sucede en la postmenopausia. Aunque recientemente se ha sugerido que los glucocorticoides pueden anular el efecto proapoptótico de los bisfosfonatos, lo que sugiere que estos fármacos pueden prevenir la pérdida ósea inducida por glucocorticoides prolongando la vida útil de osteocitos y osteoblastos⁴⁸. En todo caso, los bisfosfonatos parecen ser especialmente útiles en los primeros meses/años de administración de los GC, pero menos eficaces con posterioridad⁴⁹. De hecho, la mayor parte de la información de que disponemos es de la eficacia a corto plazo. Según la Cochrane, en el caso de la osteoporosis asociada al consumo de GC, solo hay evidencia de la utilidad de los bisfosfonatos en la prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cadera, así como de su capacidad de reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Pero hay muy baja evidencia de que sean útiles en la prevención de fracturas no vertebrales⁵⁰.

El impacto a largo plazo es desconocido. Los bisfosfonatos permanecen en el esqueleto hasta que son movilizados por los osteoclastos que, en la OC, están inactivos. Por tanto, pueden permanecer en los huesos durante años⁴⁹.

Teriparatida (PH). Al tratarse de un agente anabólico, desde un punto de vista fisiopatológico sería el tratamiento ideal, por lo menos en pacientes tratados con GC de forma crónica. Tras su administración aumenta el número de osteoblastos, tanto por incremento de precursores, como por prolongar su vida media. Comparado con alendronato produce una mayor ganancia de hueso, tanto en columna como en cadera y, lo que es más importante, una mayor reducción de fracturas vertebrales⁵¹. La dosis recomendada es 20 µg/día que se administra de forma subcutánea. El principal efecto adverso es una moderada hipercalcemia (sobre 1 mg/dl). En estudios en ratas, con dosis muy elevadas, se desarrollaron osteosarcomas, por lo que existe esta alerta en el prospecto, pero, en la práctica, no se ha apreciado un incremento de este cáncer en humanos. Al terminar el tratamiento con teriparatida, que no se puede utilizar durante un tiempo superior a 24 meses, hay que indicar una bifosfonato para impedir una pérdida rápida de MO⁵². El que sea un tratamiento que precisa administración parenteral diaria, en nuestra experiencia, no afecta a la continuidad del mismo, aunque pudiera pensarse lo contrario a primera vista.

Abaloparatida. Es un análogo sintético de la PTH. No se ha evaluado como tratamiento de la OC.

Raloxifeno. Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. En un ensayo clínico con pocos pacientes mantuvo o consiguió una ganancia discreta de MO⁵³. Apenas se utiliza en el manejo de prevención y tratamiento de la osteoporosis asociada a las EA.

Denosumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL, cuyas acciones bloqueará, inhibiendo la actividad osteoclástica y, por tanto, la resorción ósea. En mujeres postmenopáusicas ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. En un primer ensayo clínico de 12 meses, en el que se incluyeron 42 mujeres que habían recibido previamente bisfosfonatos con mala respuesta (aparición de fracturas o pérdida de MO), las mujeres que pasaron a denosumab experimentaron una mayor ganancia de MO tanto en CL como en CF y los marcadores de remodelado experimentaron mayor supresión⁵⁴. En otro ensayo clínico de 12 meses de duración, se estudió su no inferioridad y superioridad frente a risedronato, en pacientes tratados de forma crónica (más de 3 meses) o reciente, con una dosis \geq 7,5 mg/día de prednisona; los menores de 50 años tenían que te-

ner una historia de fractura osteoporótica y los >50 años un T-score, en cualquier localización <-2 o un T-score <-1 y una historia de fractura osteoporótica. Denosumab consiguió una mayor ganancia de MO en CL que risedronato, tanto en los pacientes tratados de forma crónica con GC, como en los que acaban de comenzar, además, los marcadores de remodelado disminuyeron más en los pacientes tratados con denosumab⁵⁵. La dosis es de 60 mg subcutáneos, cada 6 meses. Una ventaja sobre los bisfosfonatos es que la ganancia de MO no parece alcanzar una meseta y se prolonga más allá de los 10 años de tratamiento y su facilidad de administración. Un gran problema ha sido la aparición de fracturas vertebrales tras su suspensión lo que implica que hay que advertir muy mucho a las personas que inicien este tratamiento que no pueden suspenderlo de forma brusca y que, al suspenderlo, tienen que continuar con un bifosfonato⁵⁶. No obstante, y a pesar de la advertencia, en la práctica clínica las posibilidades de suspensión del fármaco, por causas diversas, son muchas, lo que hace que tengamos que ser muy cautos con su utilización. Es una pena porque es un fármaco muy conveniente para los enfermos con patología autoinmune polimedicaados.

Romsozumab. Es un monoclonal dirigido contra la esclerostina y, por tanto, con efecto anabolizante y antirresortivo. La dosis recomendada es de 210 mg administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una en el abdomen, el muslo o el brazo. La segunda inyección debe administrarse inmediatamente después de la primera, pero en un lugar de inyección distinto, una vez al mes durante 12 meses. En un estudio con 72 pacientes de AR se comparó romsozumab frente a denosumab. Aunque el mecanismo de acción es completamente distinto, se observó un efecto similar sobre la MO, tanto en columna lumbar como en cadera⁵⁷. En un estudio más reciente, también en pacientes de AR, el incremento de masa ósea en los pacientes tratados con romsozumab fue el doble al de los tratados con denosumab⁵⁸. Tras su suspensión se recomienda utilizar un bifosfonato.

¿Qué dice la Cochrane sobre la osteoporosis corticoidea? Hacemos referencia a la última revisión de la Cochrane sobre OC⁵⁰. Se incluyeron 27 ensayos clínicos que, en conjunto, tan solo analizaron 3075 adultos y no en todos ellos se estudió la aparición de nuevas fracturas. En cuanto a las vertebrales se disminuyó su incidencia en un 2%, siendo el NNT de 31 pacientes. En el caso de las fracturas no vertebrales la incidencia disminuyó tan solo un 1%. Los autores concluyen que la eficacia de los bisfosfonatos es buena para prevenir las fracturas vertebrales y la pérdida de MO, tanto en hueso cortical como trabecular, con evidencia de su utilidad a 24 meses, siendo escasos los efectos adversos.

¿CÓMO MONITORIZAMOS EL TRATAMIENTO?

Normalmente hacemos una nueva DXA al cabo de 1 año de tratamiento. Si la MO se mantiene estable continuamos igual y repetimos la DXA cada año. Nuestra idea es que repetir la DXA con carácter anual afianza la adherencia al tratamiento de los enfermos. Si la MO baja de forma significativa intentamos averiguar la causa. En ocasiones es por mala adherencia al tratamiento. En ese caso nos planteamos utilizar ácido zoledrónico. Si aparece alguna fractura, a pesar de hacer el tratamiento de forma correcta, nos planteamos utilizar teriparatida.

¿CUÁNDO TERMINAR EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES?

A los médicos, con frecuencia, suspender un tratamiento nos cuesta más que introducirlo. En el caso de la OC está ampliamente aceptado que, hasta cierto punto, es reversible. Las pruebas preclínicas sugieren que esta reversibilidad se debe a una rápida recuperación de los osteoblastos tras la interrupción de los GC. En un estudio estadounidense de 2018 de más de 289.000 de pacientes tratados con GC por diferentes procesos (AR, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus o sarcoidosis) se evidenció una disminución importante del riesgo de fractura después de 60 a 182 días sin tratamiento (disminución del 27% del riesgo relativo), con una menor disminución posterior⁵⁹. Así pues, una primera impresión sería que, tras la suspensión del tratamiento con GC podríamos suspender el tratamiento preventivo de osteoporosis. Los expertos recomiendan mantener el tratamiento durante 3-6 meses en pacientes expuestos a dosis acumuladas <1 gramo de GC y 6-18 meses en caso de que la exposición haya sido superior a estas cantidades⁶⁰.

SITUACIONES ESPECIALES

¿Qué se sabe de la osteoporosis en pacientes que reciben corticoides de forma ocasional?

A los pacientes que han recibido más de tres o cuatro ciclos de GC en los 12 meses anteriores los consideraremos igual que si hubieran recibido más de 3 meses de tratamiento continuo. Si los ciclos intermitentes de tratamiento con corticosteroides se extienden a lo largo de un periodo mucho más prolongado, no se considera un factor de riesgo tan importante⁶¹.

¿Qué se sabe de la osteoporosis en pacientes que reciben bolos de corticoides?

Es un tema difícil de estudiar y sobre el que no existe mucha bibliografía. En un artículo publicado en 2004 que analizó los cambios en la masa ósea, medida mediante DXA, en el plazo de 6 meses, tras la administración de diferentes bolos de 6 metilprednisolona, se encontró una caída de la masa ósea del 2,2% en el cuello femoral y del 1% en columna lumbar. Los pacientes que estaban recibiendo estrógenos o bisfosfonatos vieron como la MO de cuello de fémur aumentaba un 1,6% y la de columna lumbar un 3,2%⁶².

¿Tratamos igual a hombres y mujeres?

Las guías de la ACR se refieren a hombres y mujeres por igual. Como curiosidad, decir que, en varones, zoledrónico ha demostrado ser más eficaz que risedronato en el mantenimiento de la MO, tanto en CL como en cuello femoral y tanto en pacientes tratados de forma crónica con GC como en los de reciente comienzo.

¿Qué pasa con mujeres que puedan quedarse embarazadas o en las embarazadas?

Cómo hemos comentado, en los grandes ensayos clínicos se incluyeron pocas mujeres premenopáusicas y, en general, las fracturas fueron muy poco frecuentes, tanto en los grupos tratados como en los de control. Por eso, y teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de los bisfosfonatos, antes de poner un bifosfonato a una mujer premenopáusica hay que pensárselo bien. En todo caso, de utilizarlos, los bisfosfonatos orales serían preferibles al ácido zoledrónico intravenoso de acción más prolongada.

En el caso de embarazo, los bisfosfonatos no han mostrado efectos adversos importantes en la madre ni el feto⁶³, aunque, en estudios en ratas se ha demostrado que atraviesan la placenta y se acumulan en el hueso⁶⁴. La verdad es que es una situación muy especial y ya sabemos que, en las mujeres embarazadas, cuanto menos fármacos mejor.

¿Y en el caso de insuficiencia renal?

Este es un tema complejo. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un riesgo mayor de fractura, que aumenta a medida que se reduce la función renal. Denosumab no se elimina a través de los riñones, de modo que se puede usar sin ajuste de dosis en la ERC. A priori, por tanto, pensaríamos que sería el tratamiento ideal en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes con ERFC pueden presentar alteraciones óseas y minerales concomitantes que impactan negativamente en la MO y el riesgo de

fractura, como valores anormales de calcio, potasio, PTH y vitamina D en suero. Denosumab mejora la MO y reduce el recambio óseo en la ERC, pero puede provocar un descenso importante de las cifras de calcio, por lo que se recomienda administrarlo con suplementos de este mineral y de vitamina D, así como hacer un seguimiento clínico estrecho⁶⁵, especialmente cuando hay un aclaramiento de creatinina <30 ml/min o diálisis.

¿Tiene indicación la vertebroplastia o cifoplastia en pacientes tratados con corticoides con fracturas vertebrales?

Los pacientes con OC presentan fracturas vertebrales con frecuencia. En ocasiones se recurre a una vertebroplastia percutánea o una cifoplastia con el fin de mejorar el dolor y la movilidad. No obstante, estas prácticas deben indicarse con mucha cautela, porque pueden precipitarse la aparición de fracturas en las vértebras adyacentes⁶⁶.

¿Se puede aportar calcio y vitamina D en el caso de tener cálculos renales?

Los pacientes con urolitiasis, y en particular aquellos con hipercalcemia, presentan con frecuencia osteoporosis, haciendo que la indicación de prescribir suplementos de vitamina D y/o calcio sea muy frecuente en estos pacientes. Por otra parte, tanto los suplementos de calcio, como aún más la terapia con vitamina D, pueden empeorar el riesgo de desarrollar urolitiasis al aumentar la excreción urinaria de calcio, fosfato y oxalato⁶⁷.

De hecho, los suplementos de calcio, sobre todo cuando se administran fuera de las comidas, al dejar más oxalato libre, puede favorecer la absorción. Esto provoca tanto un aumento de la excreción urinaria de calcio como un posible aumento del oxalato urinario. Por otro lado, la suplementación con vitamina D puede aumentar tanto la absorción intestinal de calcio como la de oxalato y fosfato, con el consiguiente aumento de la excreción urinaria de estos tres componentes y, por tanto, un posible aumento de la saturación relativa de las sales de calcio-oxalato y calcio-fosfato.

Las recomendaciones respecto a la administración de calcio no están claras y hay que individualizarlas. Se puede aumentar el calcio de los alimentos y evitar suplementos, así como valorar una posible hipercalcemia e intentar corregirla con tiazidas, al mismo tiempo que se recomienda aumentar la ingesta de agua para conseguir una diuresis de 2 litros al día⁶⁷. Los niveles de vitamina D los expertos recomiendan que no pasen de 40 ng/ml⁶⁷.

CONCLUSIONES

- La **osteoporosis** asociada a las enfermedades autoinmunes sistémicas es una **comorbilidad muy frecuente** que se debe a un conjunto de circunstancias, entre ellas la propia enfermedad y su estado de actividad.
- La toma de **corticoides**, cuando son necesarios para el control de la enfermedad, con frecuencia van a hacer sombra al resto de factores de riesgo de desarrollo de osteoporosis.
- La **osteoporosis corticoidea** se debe, fundamentalmente, y una vez pasados los primeros meses de administración, a un **defecto de formación ósea**.
- En todos nuestros pacientes debemos hacer una **valoración del riesgo de desarrollo de osteoporosis y actuar de una forma holística**.
- La prevención de la osteoporosis es un motivo más para animar a nuestros enfermos para que **dejen el tabaco y el alcohol**, así como para que hagan el **ejercicio físico** que puedan.
- La **mejor forma de aportar calcio** a nuestros pacientes es con el **alimento**. A veces, con una encuesta dietética encontramos la forma de que tomen el calcio suficiente.
- Es recomendable que los enfermos tengan **niveles adecuados de vitamina D**. Hay que medir esos niveles y ajustar el aporte de suplementos según las necesidades, que varían mucho de un enfermo a otro.
- El aporte de **calcifediol es mejor que el de calcitriol** para conseguir unos niveles adecuados de vitamina D.
- El aporte de calcio y vitamina D no suele ser suficiente para prevenir el desarrollo de osteoporosis en situaciones de riesgo medio, alto o muy alto.
- En **situaciones** de alto y muy alto riesgo está indicado el **aporte de PTH/PTHrP** más que de fármacos antirresortivos.
- **Denosumab** es un **buen fármaco** para el manejo de la osteoporosis asociada a enfermedades autoinmunes. El problema es que no se puede suspender sin más por el riesgo de que aparezcan fracturas vertebrales múltiples. El aporte de PTH/PTHrP también debe seguirse de la administración de un bifosfonato.
- Los **bisfosfonatos**, que son los **fármacos más utilizados** para estos menesteres, por otra parte, a diferencia de lo que pasa con denosumab, **pierden su efecto a largo plazo**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20(23), doi:10.3390/ijms20235867
2. Buttgereit F, Palmowski A, Bond M, et al. Osteoporosis and fracture risk are multifactorial in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(7):417-431, doi:10.1038/s41584-024-01120-w
3. Han J, Ren G, Xu Z, et al. Exploring the relationship between systemic lupus erythematosus and osteoporosis based on bioinformatics. *Lupus* 2022;31(2):163-177, doi:10.1177/09612033211073909
4. Hu YQ, Jin XJ, Lei SF, et al. Inflammatory bowel disease and osteoporosis: Common genetic effects, pleiotropy, and causality. *Hum Immunol* 2024;85(5):110856, doi:10.1016/j.humimm.2024.110856
5. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17(1):1-45
6. Lee DO, Hong YH, Cho MK, et al. The 2024 Guidelines for Osteoporosis - Korean Society of Menopause: Part I. *J Menopausal Med* 2024;30(1):1-23, doi:10.6118/jmm.24000
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(5):417-27, doi:10.1007/s001980170112
8. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014;25(5):1439-43, doi:10.1007/s00198-014-2655-z
9. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(36):e6983, doi:10.1097/MD.0000000000006983
10. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29(6):1263-1275, doi:10.1007/s00198-018-4473-1
11. Gómez-Vaquero C, Hernández JL, Olmos JM, et al. High incidence of clinical fragility fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. A case-control study. *Bone* 2023;168(116654), doi:10.1016/j.bone.2022.116654
12. Oelzner P, Mueller PH, Hoffmann T, et al. Significant decrease of osteoporosis and osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis within a period of 24 years: experiences of a single centre. *RMD Open* 2024;10(3), doi:10.1136/rmdopen-2024-004564
13. Tronstad I, Hoff M, Horn J, et al. Rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs and risk of major osteoporotic fracture: prospective data from the HUNT Study, Norway. *RMD Open* 2024;10(1), doi:10.1136/rmdopen-2023-003919
14. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28(4):426-32, doi:10.1097/BOR.0000000000000290
15. Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1413-1423, doi:10.1007/s00198-015-3449-7
16. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, León-Vázquez ML, et al. Incidence of Vertebral Fractures in Women with Systemic Lupus Erythematosus After 8 Years of Follow-

- Up. *Calcif Tissue Int* 2017;101(3):291-299, doi:10.1007/s00223-017-0286-z
17. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2018;13(6):e0196113, doi:10.1371/journal.pone.0196113
 18. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, et al. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1141-1146, doi:10.1002/art.40818
 19. Li L, Xie H, Lu N, et al. Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Risk of Newly Diagnosed Hip Fracture: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(2):259-265, doi:10.1002/acr.24112
 20. Lai CC, Wang SH, Chen WS, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1347-52, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204832
 21. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(6):441-448, doi:10.1097/MCG.0000000000001031
 22. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2013;93(2):121-32, doi:10.1007/s00223-013-9749-z
 23. Iseme RA, Mcevoy M, Kelly B, et al. Is osteoporosis an autoimmune mediated disorder? *Bone Rep* 2017;7(121-131), doi:10.1016/j.bonr.2017.10.003
 24. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2019;19(10):626-642, doi:10.1038/s41577-019-0178-8
 25. Cao RR, He P, Lei SF. Novel microbiota-related gene set enrichment analysis identified osteoporosis associated gut microbiota from autoimmune diseases. *J Bone Miner Metab* 2021;39(6):984-996, doi:10.1007/s00774-021-01247-w
 26. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int* 2016;27(5):1709-18, doi:10.1007/s00198-015-3455-9
 27. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000, doi:10.1359/jbmr.2000.15.6.993
 28. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3224-9, doi:10.1002/art.11283
 29. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18(10):1319-28, doi:10.1007/s00198-007-0394-0
 30. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357(j1415), doi:10.1136/bmj.j1415
 31. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39(2):253-9, doi:10.1016/j.bone.2006.02.005
 32. Weinstein RS. Is long-term glucocorticoid therapy associated with a high prevalence of asymptomatic vertebral fractures? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):86-7
 33. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(12):2405-2419, doi:10.1002/acr.25240
 34. Richards C, Stevens R, Lix LM, et al. Fracture prediction in rheumatoid arthritis: validation of FRAX with bone mineral density for incident major osteoporotic fractures. *Rheumatology (Oxford)* 2023, doi:10.1093/rheumatology/kead676
 35. Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2019;28(8):945-953, doi:10.1177/0961203319855122
 36. García Martín A, de la Higuera López-Frías M, Cortés Berdonces M, et al. New technologies in the evaluation of bone fragility and its application in Endocrinology. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020;67(9):602-610, doi:10.1016/j.endinu.2020.01.005
 37. Ruaro B, Casabella A, Molfetta L, et al. What Role Does Trabecular Bone Score Play in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases? *Front Med (Lausanne)* 2020;7(600697), doi:10.3389/fmed.2020.600697
 38. Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Degraded microarchitecture by low trabecular bone score is associated with prevalent vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Osteoporos* 2020;15(1):54, doi:10.1007/s11657-020-00726-3
 39. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22(3):809-16, doi:10.1007/s00198-010-1524-7
 40. Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17(2):281-9, doi:10.1007/s00198-005-2010-5
 41. M O-J, R R-F, J L C-R, et al. Vitamin D levels and response to biphosphonates in postmenopausal women receiving glucocorticoid therapy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014, doi:10.1007/s00198-014-2713-6
 42. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):738-44, doi:10.1210/jc.2011-2757 [pii] 10.1210/jc.2011-2757
 43. Guler-Yuksel M, Hoes JN, Bultink IEM, et al. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018, doi:10.1007/s00223-017-0335-7 10.1007/s00223-017-0335-7 [pii]
 44. M O-J, J L C-R, R R-F, et al. Oral Calcidiol Is More Effective Than Cholecalciferol Supplementation to Reach Adequate 25(OH)D Levels in Patients with

- Autoimmune Diseases Chronically Treated with Low Doses of Glucocorticoids: A "Real-Life" Study. *Journal of osteoporosis* 2015, doi:10.1155/2015/729451
45. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022;387(4):299-309, doi:10.1056/NEJMoa2202106
 46. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):208-14, doi:10.1002/art.22294
 47. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019;15(4):188-210, doi:10.1016/j.reuma.2018.09.004
 48. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104(10):1363-74, doi:10.1172/JCI6800
 49. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011;63(2):325-8, doi:10.1002/art.30135
 50. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(CD001347), doi:10.1002/14651858.CD001347.pub2
 51. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028-39, doi:10.1056/NEJMoa071408 [pii] 10.1056/NEJMoa071408
 52. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41, doi:10.1056/NEJM200105103441904
 53. Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):778-84, doi:10.1136/ard.2010.143453 [pii] 10.1136/ard.2010.143453
 54. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015;75(222-8), doi:10.1016/j.bone.2015.03.002 [pii] 10.1016/j.bone.2015.03.002
 55. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, doi:10.1016/S2213-8587(18)30075-5 [pii] 10.1016/S2213-8587(18)30075-5
 56. Sosa-Henriquez M, Torregrosa O, Déniz A, et al. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract* 2021;75(10):e14550, doi:10.1111/ijcp.14550
 57. Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration. *Mod Rheumatol* 2023;33(1):96-103, doi:10.1093/mr/roac014
 58. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Comparison of romosozumab versus denosumab treatment on bone mineral density after 1 year in rheumatoid arthritis patients with severe osteoporosis: A randomized clinical pilot study. *Mod Rheumatol* 2023;33(3):490-495, doi:10.1093/mr/roac059
 59. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. *J Bone Miner Res* 2018;33(10):1881-1888, doi:10.1002/jbmr.3523
 60. Hayes KN, Baschant U, Hauser B, et al. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12(782118), doi:10.3389/fendo.2021.782118
 61. Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med* 2010;77(8):529-36, doi:10.3949/ccjm.77a.10003
 62. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, et al. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):940-4, doi:10.1136/ard.2003.011734
 63. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, et al. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int* 2019;30(1):221-229, doi:10.1007/s00198-018-4672-9
 64. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60(2):68-73, doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H
 65. Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, et al. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety. *Arch Osteoporos* 2021;16(1):116, doi:10.1007/s11657-021-00971-0
 66. Sun H, Sharma S, Li C. Cluster phenomenon of vertebral refractures after percutaneous vertebroplasty in a patient with glucocorticosteroid-induced osteoporosis: case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(25):E1628-32, doi:10.1097/BRS.0b013e3182a8c488
 67. Messa P, Castellano G, Vettoretti S, et al. Vitamin D and Calcium Supplementation and Urolithiasis: A Controversial and Multifaceted Relationship. *Nutrients* 2023;15(7), doi:10.3390/nu15071724
 68. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(4):1401-10, doi:10.1007/s00198-014-2619-3
 69. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine* 2014;49(3):628-34, doi:10.1007/s12020-015-0639-1
 70. Ortego-Jurado M, Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, et al. Vitamin D levels and response to bisphosphonates in postmenopausal women receiving glucocorticoid therapy. *Osteoporos Int* 2015;25(8):2157-8, doi:10.1007/s00198-014-2713-6

REVISIÓN

Julio
Sánchez
Román ¹Francisco
José García
Hernández ^{1,2}Grupo de Investigación CTS-279 ¹ y
Servicio de Medicina Interna ²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN

Aunque el término “fatiga” es aparentemente claro y conciso en su significado, en realidad esconde una considerable vaguedad conceptual. En principio, “fatiga” no suena igual en los oídos de un castellano, que lo interpreta como “cansancio” o como “sufrimiento”, que en los de un andaluz, para el que el término puede expresar, más bien, “náusea” (*tengo fatigas...*) o, incluso, “escrúpulos” o “reparo” (*me da fatiga...*). Ello nos anuncia el hecho de que, al analizar la fatiga, vamos a movernos en terrenos inseguros, en arenas movedizas llenas de sinonimias y polisemias. Lo que Umberto Eco, citando al también lingüista Charles Morris, comenta como “*dificultad de adaptar la estructura del lenguaje a la estructura de la naturaleza*”.

La fatiga, como hecho fisiológico (fatiga normal), es la sensación (una circunstancia subjetiva) de cansancio que sigue a un esfuerzo, es directamente proporcionada a la intensidad de este y se recupera una vez que la actividad que la produjo ha finalizado. En el terreno de la patología, hablamos de fatiga crónica cuando dicho cansancio es desproporcionadamente intenso con respecto a la actividad física o mental desarrollada (incluso puede estar presente precediendo al esfuerzo; nota diferencial con la fatiga fisiológica), es persistente, no se recupera con el reposo e interfiere con las actividades diarias normales.

Esta fatiga, patológica, circunstancia frecuentísima por la que se nos consulta en cualquiera de las especialidades médicas (se supone que entre un 5 y un 20 % de la población la padece), y con mucha frecuencia en consultas orientadas a enfermedades sistémicas, puede aparecer como un síntoma acompañante de numerosos procesos orgánicos: defectos

genéticos, infecciones, cardiopatías, neumopatías, neuropatías, nefropatías, endocrinopatías, afecciones reumáticas, enfermedades autoinmunes (como hemos apuntado; ya que en ellas puede decirse que es un elemento prácticamente constante), desnutrición, neoplasias, senilidad... Es lo que podríamos denominar “fatiga secundaria”. Su curso suele ser paralelo al de la enfermedad subyacente aunque, una vez que el proceso correspondiente está inactivo, puede persistir como consecuencia del daño orgánico residual.

En otras ocasiones, la fatiga patológica es el verdadero protagonista: un síndrome, en sí misma, que aparece sin clara asociación con ninguno de aquellos procesos orgánicos que acabamos de mencionar. Es lo que denominaríamos **Síndrome de fatiga crónica** primaria o idiopática (se admite que debe tener una duración de al menos 6 meses para considerarla como tal).

La fatiga crónica puede cursar de forma aislada, lo que podemos denominar formas puras, pero lo más frecuente es que el paciente se queje de una serie de trastornos (formas complejas o asociadas) extraordinariamente variados para los que, igual que para la fatiga, el síntoma principal, no se encuentra una explicación orgánica o funcional en que se sustenten: dolor generalizado o más o menos localizado (cefaleas, dolor de garganta, dispareunia, dismenorrea, alodinia), debilidad muscular, malestar generalizado, trastornos del sueño, intolerancia al ejercicio físico, alteraciones psico-neurológicas (déficits cognitivos, síntomas depresivos, alteración del estado de ánimo, trastornos de memoria, síncope...), manifestaciones órgano-funcionales (cardíacas, digestivas, endocrinas, respiratorias, “autoinmunes”...) en combinaciones y con frecuencias relativas muy variables¹.

Es muy habitual que los pacientes con fatiga crónica aporten, al entrevistarse con el médico, una lista muy detallada y extensa, en las que anotan todo el espectro de sus molestias, en la que se apoyan permanente y minuciosamente a lo largo de su relato. Charcot acuñó la muy expresiva frase “*le malade au petit papier*” (el enfermo del papelito) como característica llamativa de estos pacientes ^{NOTA 1}.

TERMINOLOGÍA: UNA MIRADA A LA HISTORIA

A lo largo de la Historia este conjunto de síntomas se ha agrupado en diferentes entidades que tienen mucho en común, aunque con matices diferenciales. La **Histeria**, una de estas formas, en la que predominan actitudes bizarras de matiz neurológico (convulsiones, desmayos, parálisis, alteraciones sensitivas y emocionales) ya era conocida en el antiguo Egipto, y se menciona en un papiro de 1900 a.C., descubierto en Kahoun. Pasó, posteriormente a la medicina griega (Hipócrates fue quien acuñó el término “*hystera*”, útero, dado que se pensaba que este órgano, “*un animal, movable, dentro de un animal*” era la causa de dichos síntomas, especialmente propios de mujeres) y a la medicina romana, prolongándose hasta el siglo XIX, ya con formas menos extremas en su sintomatología. La histeria fue objeto de los estudios fundamentales de Charcot y de Freud, que abordaron el tema desde un punto de vista neuropsicológico. Los cuadros, muy semejantes, de melancolía, laxitud, anorexia, y sufrimiento emocional y físico, el llamado **Mal de Amores**, supuestamente debido a relaciones amorosas no correspondidas, tan bien representado en las distintas versiones de “*La visita del médico*” del pintor barroco neerlandés Jan Havicksz Steen (1626-1679), adquirieron gran auge a partir de las épocas medieval y renacentista. Las mismas consideraciones podemos hacer respecto a la **Clorosis**, entidad que tomó el testigo del Mal de Amores a partir del siglo XVII aunque su diagnóstico se extendió especialmente en el siglo XIX. Denominada también **Enfermedad de las vírgenes** afectaba sobre todo a mujeres adolescentes. Su nombre alude a una coloración de la piel (*khlor*) amarillo-verdosa (aunque algunos opinan que esta denominación se refiere a la juventud de las pacientes, que “estaban verdes”, y no al color de la piel). El sustrato fundamental de esta entidad se consideró, con el tiempo, que era una anemia ferropé-

nica, aunque se han invocado también otros factores: trastornos hormonales, infecciosos, sociológicos, psicológicos-nutricionales (*cloro-anorexia*) que la harían semejante al concepto actual de la anorexia nerviosa. Una constelación de síntomas acompañantes, aproxima su concepto a lo que hoy consideramos fatiga crónica. Recomendamos la excelente revisión, de Zafra Anta y García Nieto, de 2021² acerca de este tema. Con el tiempo siguieron proliferando nuevas denominaciones para estos complejos de fatiga-dolor. Richard Mannigham, en 1750 describió un cuadro que denominó **Febrícula o Pequeña Fiebre**, (en su obra “*Síntomas, naturaleza, causas y cura de la febrícula o fiebre pequeña: comúnmente llamada fiebre nerviosa o histérica; la fiebre de los espíritus; vapores, hipo o bazo*”) que incluía un amplio espectro de síntomas (cansancio y dolor) sin causa aparente. Beard y Van Deusen, en 1869, emplearon el término **Neurastenia** (debilidad de los nervios) atribuyéndola a un “*debilitamiento psicológico*” por sobreesfuerzo mental. Sin embargo, a lo largo del siglo XIX, comienza a trasladarse la supuesta causa del padecimiento a alteraciones del tejido fibromuscular. En 1904, Gowers introdujo el concepto de **Fibrositis** basándose en unos supuestos nódulos endurecidos en el músculo (idea que habían sostenido previamente algunos otros autores, como Balfour o Froriep) aunque la inflamación conjuntivo-muscular nunca se pudo demostrar histológicamente, salvo en estudios de Stockman que con el nombre **Hiperplasia inflamatoria del tejido conectivo** estableció el carácter inflamatorio de dichos nódulos (nunca confirmado, como hemos apuntado, por otros autores). El **Síndrome doloroso miofascial**, descrito en 1938 por Steindler y desarrollado en 1982 por Travell y Simons aporta, además, el concepto de “*puntos gatillo*” (descritos inicialmente por Travell en 1950) para definir zonas de especial sensibilidad a la presión en el músculo. La teoría inflamatoria no fue universalmente aceptada y, así, Boland (médico militar; importante la aclaración) vuelve a la teoría psiconeurótica calificando a este proceso de simple **Reumatismo psicógeno o tensional** (denominación y concepto semejantes a los de **Síndrome psicógeno del aparato locomotor**, de Rotés Querol, en España) sustituido posteriormente, por Hench, en 1976, por el término, más vago y extensamente aceptado, de **Fibromialgia**, entidad que fue reconocida por la OMS en 1992, tras la Declaración de Copenhague, con el código M79.7, en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades. Smythe, en 1972, ya había sistematizado los “*puntos gatillo*”, base de los primitivos criterios (ampliamente empleados pero actualmente desechados como tales) para el diagnóstico

Nota 1. Los autores, dedicados especialmente a la atención de pacientes con enfermedades sistémicas, caracterizadas por un amplia y variada complejidad de síntomas, muy raramente utilizan unas listas semejantes para recordarlos ¿Podríamos considerar este hecho como un rasgo diferencial entre fatiga secundaria y primaria?

de la fibromialgia, a la vez que resaltaba la importancia de una mala calidad del sueño como factor responsable. Otra denominación en competencia con la de fibromialgia (aunque con poca fortuna), y en la que insistía en la importancia de alteración del sueño, fue la de Moldofsky, en 1986, de **Reumatismo por alteración en la modulación del dolor**. No obstante, todas ellas (centradas en el binomio dolor-fatiga) tienden a ser desplazadas actualmente por la de más rotunda actualidad (y muy discutible) de **Encefalitis (o encéfalo-mielitis) miálgica**, término empleado por primera vez, por Melvin Ramsay para denominar el brote de fatiga intensa, acompañada de síntomas músculoesqueléticos y neurológicos, que afectó a 300 miembros del personal sanitario del Royal Free Hospital, de Londres en 1955. De causa desconocida, se especuló con una posible virasis, no comprobada, así como con histeria colectiva. Esta denominación fue criticada, entre otros, por el virólogo islandés Björn Sigurðsson afirmando que la enfermedad no siempre causa dolor muscular y posiblemente nunca sea de origen encefalomielítico. El **Síndrome de fatiga crónica**, denominación que comenzó a utilizarse por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, se aplicó con ocasión de la investigación de un brote de origen desconocido y con síntomas coincidentes con lo que consideramos como tal, en la región de Lake Tahoe, en Nevada, a mediado de los años 80. Está incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) bajo el código G93.3, dentro del capítulo de "Otros trastornos del sistema nervioso", aunque todavía no se haya encontrado un mecanismo fisiopatogénico común ni un sustrato patológico claro, ya sea a nivel orgánico, celular o molecular que lo clarifique³. En una reunión celebrada en 1999 en la universidad de Cambridge se decidió unificar la encefalitis miálgica y la fatiga crónica en una sola entidad (EM/SFC) llegando a la conclusión de que se trata "de una enfermedad orgánica de origen desconocido"³.

Pero el problema de la nomenclatura no acaba aquí. Asociada o no a otros síntomas, la fatiga crónica ha compartido también otras denominaciones (aparte de la de encefalopatía, o encefalitis, o encefalomielitis miálgica) tales como neuromiastenia epidémica, poliomiélitis atípica, enfermedad de Akureyri, enfermedad de Islandia, síndrome de Da Costa o del corazón irritable, neuritis vegetativa, síndrome de agotamiento de combate, gripe del yuppie, síndrome de fatiga posviral, encefalopatía de los núcleos del rafe, síndrome de mononucleosis crónica, síndrome de disfunción neuro-inmuno-endocrina, síndrome de sensibilización central, síndrome de la guerra del

Golfo y enfermedad de intolerancia al esfuerzo, entre otras; la mayoría de estos términos están hoy en desuso y solo permanece, de ellos, tal como ocurre tantas veces en Medicina, un nombre carente de sentido: "*Stat rosa pristina nomine, nomina nuda tenemus*"^{NOTA 2}. Si todos estos cuadros, o algunos de ellos, son el mismo, se superponen en parte o son completamente diferentes, es algo que es objeto de interminables discusiones. No obstante, la opinión predominante en la actualidad, es que todos estos procesos son variantes de un cuadro común (o encierran simplemente una evolución semántica)⁴ para el que se han propuesto recientemente distintos nombres, como el de **Síndrome de distrés corporal**⁵, que incluiría pacientes con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de hiperventilación, síndrome del intestino irritable, al menos 90% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco o cualquier trastorno somatoforme, o el de **Síndromes algo-funcionales**⁶, que incluyen, además del síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, el síndrome de intestino irritable, la cistitis intersticial, el síndrome de dolor miofascial, la disfunción témporo-mandibular, el síndrome de piernas inquietas, la cefalea tensional, la migraña, la dismenorrea, el dolor pélvico crónico y el trastorno de movimiento límbico periódico o el síndrome de sensibilidad química múltiple⁷, entidad, esta última, descrita inicialmente por Randolpf en 1950 (al apreciar que algunos de sus pacientes presentaban síntomas que son semejantes a los que se observan en fibromialgia⁸. No queda claro si esta iniciativa aclara algo o añade más confusión a la ya existente. Donde existe algo más de consenso (pero no unanimidad) es, bien en la unificación de las dos denominaciones, fatiga crónica y (la llamada) encefalitis miálgica, en una sola entidad (FC/EM), o bien suprimir la primera denominación a favor de la segunda⁹, aunque también se defiende diferenciar entre fatiga crónica, cuando predomina la sintomatología muscular-esquelética, y encefalitis cuando predomina la psico-neurológica. Otro tanto cabe decir entre fibromialgia y fatiga crónica: consideradas por algunos como dos enfermedades diferentes, con criterios propios y diferenciables en su curso evolutivo, los síntomas de ambas suelen superponerse hasta el punto de que son indiferenciables, otros autores consideran que se trata de la misma enfermedad con dos facetas evolutivas distintas¹⁰. Como vemos, llegar a un consenso sobre qué nombre es el más adecuado no es fácil porque, como podremos comprobar más adelante, la causa y la patología correspondientes siguen siendo en gran parte desco-

Nota 2. "De la primigenia rosa solo nos queda el nombre desnudo". Umberto Eco en "El nombre de la rosa" (en realidad es una paráfrasis de Bernardo de Cluny, monje benedictino del siglo XII, en su obra, un tanto satírica "De contemptu mundi": "Stat Roma pristina...")

nocidas. También influye en dicha elección la opinión de los pacientes (y sus asociaciones), que prefieren el diagnóstico de “encefalitis miálgica”, ya que (como ocurrió previamente con “histeria” o “neurastenia”) consideran peyorativo y trivializante ser diagnosticados de “fatiga crónica” o de “fibromialgia” lo que evita, en su opinión, que la enfermedad se considere un problema de salud grave que merece una investigación adecuada; aunque parte de los profesionales no está de acuerdo con dicha preferencia, ya que consideran que la “inflamación” cerebral, hasta ahora, no ha sido demostrada convincentemente. La elección del nombre no es un hecho baladí, ya que conlleva diferencias en los dictámenes de discapacidad laboral y ha dado lugar a intensos debates que trascienden el ámbito científico y que caen de lleno en el terreno político-jurídico¹¹.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La frecuencia del síndrome de fatiga crónica no es muy bien conocida en España; depende de la edad, del sexo, de la localización geográfica, de factores culturales, de las condiciones socio-económicas, del acceso a la atención médica y de los criterios empleados para su diagnóstico (que matizaremos más adelante). Se estima que su prevalencia puede oscilar entre el 1 por mil y 1 % adultos en la población general^{12,13} (aunque la variación entre las distintas apreciaciones publicadas es amplísima) con un claro predominio femenino. Su frecuencia máxima se sitúa entre los 40 y 60 años pero puede ocurrir en otras edades, incluida la niñez. La revisión de la bibliografía ofrece valores muy dispares de la frecuencia en relación con amplias zonas geográficas. En países desarrollados la prevalencia suele ser más alta probablemente debido a una mayor conciencia y mejores recursos para el diagnóstico. Para Europa, globalmente, se ha comunicado una frecuencia de 2 a 4% en la población general. En Estados Unidos y el Reino Unido, las cifras comunicadas son aproximadamente del 2% al 4% de la población adulta. Las frecuencias consideradas para Asia son menores (1% para Japón y 0,5 a 1% para China). Igualmente, algunos estudios arrojan unas tasas de alrededor del 0.5% al 2% en poblaciones africanas aunque estas cifras más bajas, podrían reflejar un subdiagnóstico debido a la falta de acceso a servicios de salud especializados y diferencias en la percepción de la enfermedad. Un estudio, muy detallado estadounidense¹⁴, publicado en 2023, estable-

ce que la frecuencia en adultos, según los datos recogidos, por el National Health Interview Survey (NHIS) en el periodo 2021–2022 fue globalmente de 1,3 %, con predominio femenino (1,7 % en mujeres y 0,9% en hombres). Este porcentaje aumentó con la edad: del 0,7 % (18-39 años) la a 2,0% (50-59 años) y 2,1% (60- 69 años), para declinar a 1,4% entre personas de 70 años o más. El porcentaje varió también según características étnicas: Los blancos no hispanos ^{NOTA 3} (1,5%) tenían más probabilidades de estar afectados que los hispanos (0,8%) y los asiáticos no hispanos (0,7%); los negros no hispanos (1,2%) tenían más probabilidades que los asiáticos pero la diferencia entre negros e hispanos no fue significativa. El porcentaje de afectados disminuyó a medida que aumentaban los ingresos en la familia valorando el nivel federal de pobreza (FPL): aquellos con ingresos familiares inferiores al 100% del FPL (2,0%) tuvieron los mayores porcentajes de SFC, seguido por aquellos con 100-199 % (1,7 %) y aquellos con 200 % o más (1,1%). Por último, el porcentaje aumentó según el lugar de residencia: 1,0% y el 1,1% en zona central y periférica, respectivamente, de grandes áreas metropolitanas; 1,5% en áreas metropolitanas medianas y pequeñas; y 1,9% en áreas no metropolitanas. La aparición del SFC puede ser insidiosa o puesta en relación con supuestos factores desencadenantes como infecciones virales, tóxicos ambientales o industriales, estrés psicológico o cualquiera de los procesos orgánicos que hemos mencionado pero que se han resultado por completo.

Es un aspecto muy discutido el de si este síndrome, en sus variantes, implica un mayor riesgo de mortalidad. Una extensa revisión de la literatura¹⁵, bajo el epígrafe “fibromialgia” ofrece los siguientes resultados: se apreció un aumento del 27% en el cociente de riesgos de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, este incremento no se comprobó en aquellos pacientes diagnosticados con los criterios ACR 1990. Se observó también un aumento de la razón de mortalidad estandarizada (RME) para accidentes (RME 1,95), infecciones (RME 1,66) y suicidio (RME 3,37), mientras que, curiosamente, la tasa de mortalidad para cáncer estuvo reducida (RME 0,82). En cuanto a estudios dirigidos específicamente a síndrome de fatiga crónica, la mayoría no encuentra un incremento de mortalidad total; aunque algunos sugieren un aumento en el riesgo de suicidio no es una circunstancia totalmente corroborada.

Mientras que en lo que hemos llamado “fatiga secundaria” es posible reconocer una entidad clínica condicionante, para el síndrome de fatiga crónica o encefalitis miálgica no aparece, por definición, una

Nota 3. El término “hispano” (ciertamente equívoco), lo definen, por exclusión, como “originarios de cualquier raza o combinación de ellas”.

explicación patogénica evidente. No obstante, a lo largo de la historia de esta entidad, se han multiplicado los esfuerzos por detectar anomalías subyacentes, de base orgánica, que pudieran explicar su desarrollo.

Podemos distinguir dos posiciones extremas: este síndrome (y sus variantes) consiste simplemente en un trastorno psicossomático o, por el contrario, que “hay algo más”, orgánico o funcional; posiciones que han ido alternando su vigencia a lo largo del tiempo. Hemos mencionado que las interpretaciones más antiguas, en la medicina egipcia y grecorromana, y en las formas clínicas más extremas, las explicaciones se centraban en el “disconfort del útero” (histeria) por no haber alcanzado, este, su “estado natural”: la gestación. Como expresa Platón en Timeo: “Los así llamados úteros o matrices en las mujeres, un animal deseoso de procreación en ellas, que se irrita y enfurece cuando no es fertilizado a tiempo durante un largo periodo y, errante por todo el cuerpo obstruye los conductos del aire sin dejar respirar, les ocasiona por la misma razón las peores carencias y les provoca variadas enfermedades”. Con el advenimiento del cristianismo, es el pecado y la posesión diabólica la explicación “más racional” del origen de esa sintomatología (en realidad, para cualquier otra enfermedad ocurría lo mismo). Es a partir de los siglos XVI y XVII cuando se comienza a producir progresivamente un cambio de orientación. Charles Lepois (1563-1633) en su obra *“Selectiorum observeum liber”* establece, por primera vez, el concepto de que estos trastornos dependen de alteraciones físicas en el cerebro y no en el útero, ideas que también defiende el padre de la Neurología, Thomas Willis, en su obra *“De anima brutorum”* (de 1672), en la que, además, se realiza por primera vez una exposición detallada de las enfermedades psicossomáticas estableciendo que el cerebro es la base del comportamiento y, por tanto, de la personalidad¹⁶; la histeria estaría influida por la actividad de los nervios vago e intercostales¹⁷. Sydenham (1624-1689) teorizó que la histeria no era una condición física sino emocional, que puede afectar también a hombres además de a mujeres, impulsando su concepción de un trastorno mental que puede simular casi todas las formas de enfermedad orgánica, opinión reforzada por Pierre Briquet (1796-1881), que la considera un trastorno de somatización en su *“Traité clinique et thérapeutique de l’hystérie”*, señalando su carácter polimorfo por lo que, en su opinión, puede adoptar diferentes patrones. Es la misma línea de pensamiento de Jean-Martin Charcot (1825-1893) y seguidores, que piensan que hay un trastorno psi-

cógeno de base sobre el que pueden actuar factores precipitantes (traumáticos, químicos...) y que, como expone en su obra *“La foi qui guérit”* puede ser neutralizado mediante la sugestión y la hipnosis. Axel Munthe (1857-1949), que a su calidad de escritor, unía la de médico y psiquiatra (estudió con Charcot en París) describió en su obra *“La Historia de San Michele”* un cuadro clínico, en las pacientes que atendía en Capri, denominado primero *“apendicitis”* y luego *“colitis”*, que sería muy parecido a nuestros conceptos actuales de fatiga crónica, fibromialgia, etc. dejando clara su opinión de que su naturaleza era psicossomática: *“El diagnóstico que gustaba a todos era el de apendicitis. En aquella época estaban de moda... entre la gente de la mejor sociedad que buscaba una dolencia. Todas las damas nerviosas la tenían en el cerebro, ya que no en el abdomen, y se encontraban muy bien con ella, y lo mismo sus médicos...”* y, más adelante, *“Pero cuando empezó a correr la voz de que los cirujanos norteamericanos habían emprendido una campaña para cortar todos los apéndices... mis casos empezaron a disminuir... Entonces la Facultad se mostró a su altura y lanzóse al mercado un nuevo mal, se acuñó una nueva palabra, una verdadera moneda de oro; la ¡colitis!”*^{NOTA 4}. Encontramos referencias a la interpretación psicossomática de estos cuadros clínicos incluso en otras obras literarias no médicas. Henry Miller (1881-1980), escribe: *“Era como la definición de la histeria en la biblioteca del Dr. Onirifick: Una permeabilidad excesiva del diafragma psíquico”*. Para Sigmund Freud¹⁸ (1856-1939), que igual que Munthe había cursado estudios con Charcot en París, la histeria tiene su origen, mediante el procedimiento de “conversión”, en conflictos almacenados en el inconsciente y se derivaba del abuso o la represión sexual infantil. Durante el siglo XX, en relación con los avances de la Psiquiatría, el diagnóstico de histeria (así como el amplio abanico que abarcaba) comienza a caer en desuso. En 1980 la Asociación Estadounidense de Psiquiatría eliminó la histeria de su “Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales (DSM)” considerando que dicho diagnóstico estaba basado en el concepto (extrañamente subyacente en la mentalidad de los médicos) de que el útero debilitaba las funciones mentales de las mujeres, siendo sustituido progresivamente por otros diagnósticos (como los trastornos funcionales y todas las variantes que hemos mencionado). En la actualidad existe una gran controversia acerca de la relación entre fatiga crónica y trastornos psiquiátricos⁴: por una parte se considera que la presencia de un

Nota 4. El significado de “apendicitis” para Munthe no tiene nada que ver con nuestro conocimiento actual del asunto. Munthe se doctoró en 1880, a los 23 años (fue el doctor más joven de Europa) y el concepto pleno de lo que es la apendicitis data, en cambio, de la conferencia del patólogo discípulo de Virchow, Reginal Fitz celebrada seis años después en el Congreso de la Asociación Médica Americana de Médicos en Washington (1886). Recomendamos la lectura de “La apendicitis y su historia”, de Pablo Young, accesible en https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000500018

diagnóstico definido de dichos trastornos excluye el diagnóstico de fatiga crónica, mientras que otros autores describen una alta incidencia, en ella, de trastornos psiquiátricos. Nimbi et al¹⁹, en un estudio sobre 529 pacientes con fibromialgia, entre los que casi la mitad presentan fatiga crónica como comorbilidad (de nuevo los problemas de delimitación conceptual) menciona una alta tasa de trastornos psiquiátricos concomitantes: depresión, el más prevalente (en más de la mitad de los pacientes), así como trastornos bipolar, de pánico, de ansiedad o de estrés posttraumático que, en conjunto, afectan a casi un tercio de dichos pacientes.

En contra de la suposición de que todo este espectro de entidades centradas en la fatiga crónica “primaria” sea simplemente un problema “psicosomático”, distintos investigadores han planteado distintas teorías que apuntan a un origen estricta o predominantemente “somático”. En síntesis, las principales teorías que se han barajado son las siguientes, aunque lo cierto es que ninguna de ellas es completamente satisfactoria en cuanto a aclarar una causa definida e incontestable de esta entidad²⁰ ya que no se ha establecido una biología o mecanismo fisiopatogénico común, ni un sustrato patológico claro, ya sea a nivel orgánico, celular o molecular, que aclare los mecanismos que subyacen a esta dolencia³.

1.- Teorías genéticas/epigenéticas

Se ha investigado la posible asociación del síndrome de fatiga crónica con determinadas variantes genéticas, mediante distintas técnicas, como asociación con genes HLA, con variantes en el receptor de células T (TRA) o mediante análisis de asociación de genoma completo (GWAS), sin que, hasta el momento, se hayan obtenido resultados convincentes^{21,22}. Así mismo, algunas investigaciones apuntan a diferencias epigenéticas, entre pacientes y controles, en el patrón de metilación de dinucleótidos sobre elementos promotores o reguladores de genes involucrados en la cascada inmunológica, en el sistema serotoninérgico o en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Determinados factores ambientales (infecciosos, tóxicos e incluso el estrés) actuarían como inductores de dichas alteraciones²³⁻²⁶. Una extensa y detallada revisión de estas posibles asociaciones entre variantes genéticas y epigenéticas implicadas en la patogenia de la fibromialgia (con alusiones explícitas a síndrome de fatiga crónica o a fatiga como componente de fibromialgia) figura en el trabajo de D´Agnelli et al²⁷ que es muy recomendable consultar. No obstante, en su trabajo advierten textual y prudentemente que “Se deberían realizar más estudios para fortalecer estos hallazgos preliminares, en cohortes multicéntricas más grandes, a fin de identificar direcciones confiables para la investigación de biomarcadores y la práctica clínica”²⁷. Otra revisión muy extensa, sobre 40 publicaciones dedicadas a este tema, concluye que la

mayoría de los estudios, tanto de comprobación como de generación de hipótesis, por ser de poca potencia, restringidos por la heterogeneidad del fenotipo o limitados por un diseño de estudio no sistemático, han sido relativamente improductivos, en el caso de la genética o con aporte de resultados totalmente negativos para en el caso de la epigenética²⁸.

2.- Teoría neuro-Inflamatoria

Se ha propuesto la existencia de una situación de inflamación de baja potencia como justificación de la sintomatología en estos pacientes. Varios investigadores comprueban una mayor incidencia de síntomas y episodios de trastornos anímicos coincidentes con incremento de marcadores inflamatorios (prostaglandina E2 o proteína C reactiva) en sangre y LCR. Se han comunicado niveles elevados de algunas citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α) así como respuestas alteradas para citoquinas antiinflamatorias (IL-10), en sangre periférica y LCR; alteraciones en la proporción de células NK (reducidas en general) y de diferentes subpoblaciones linfocitarias (como un número elevado de células B CD21+, CD19+ y CD5+ activadas o una mayor frecuencia de células T activadas que expresan el marcador de activación CD26 y HLA-DR)²⁹⁻³⁵, modificaciones que, no obstante, no son homogéneas ni generalizadas³⁶.

En pacientes con fibromialgia, Caxaria et al³⁷, utilizando neutrófilos de un modelo murino de dolor crónico generalizado, así como neutrófilos derivados de pacientes, documentan por inmuno-histoquímica que infiltran los ganglios de las raíces dorsales provocando incremento de hipersensibilidad mecánica y térmica en los ratones receptores y Goebel et al³⁸ comunican la presencia de anticuerpos IgG anti-células gliales satélite (CGS) que tienen la capacidad de unirse a los ganglios de la raíz dorsal; los síntomas, afirman que pueden transferirse, de humanos a ratones, a través de estos anticuerpos. Concretamente, en pacientes con fatiga crónica, también se ha comunicado la presencia de anticuerpos contra diferentes neurotransmisores. Sotzny et al³⁶ realizan una extensa revisión de la literatura que recoge la presencia de un elevado número de anticuerpos frente a estructuras nucleares (ANA, anti DNAn), anti-fosfolípidos, anti-cardiolipina, anti-fosfatidilserina, anti-gangliósidos, anti-neurotransmisores y sus receptores y otros, así como anticuerpos frente a neoantígenos generados por daño oxidativo. Mencionan además los resultados (con éxito variable) de tratamientos con inmunoglobulinas, rituximab y ciclofosfamida³⁶. En 2015, un gran estudio alemán (sobre 293 pacientes con fatiga crónica) encontró que el 29% de los pacientes con EM / SFC tenían autoanticuerpos elevados contra los receptores muscarínicos de acetilcolina M3 y M4, así como contra los receptores adrenérgicos β 2³⁹, que se correlacionaban, en opinión de los autores, con determinada sintomatología (déficits cognitivos, y dis-

regulación autonómica). El tratamiento con rituximab comportó un descenso del nivel de dichos anticuerpos sólo en los pacientes con respuesta clínica favorable³⁹. Otro estudio australiano, de 2016, encontró que los pacientes con EM / SFC tenían un número significativamente mayor de polimorfismos de un solo nucleótido asociados con el gen que codifica los receptores muscarínicos de acetilcolina M3⁴⁰. Esta amplia variedad de autoanticuerpos, no uniforme, mencionada por estos y por otros autores, justificarían, en su opinión, las diferencias en las manifestaciones clínicas entre pacientes⁴¹. Se ha sugerido que la presencia de determinados micro-RNA puede tener un papel patogénico en la fibromialgia y que podrían ser de apoyo en el diagnóstico diferencial: elevados en la encefalomiélitis miálgica/fatiga crónica, estarían reducidos en pacientes con fibromialgia (nótese aquí una posición favorable hacia la independencia de esas entidades). Algunos de estos microARN han mostrado correlaciones más fuertes con ciertos síntomas y no con otros⁴². Otro aspecto que ha suscitado gran interés es el de las modificaciones, funcionales y morfológicas, de las mitocondrias, elementos responsables de la producción de energía en las células y que juegan un papel fundamental en el estrés oxidativo tanto en pacientes con fibromialgia como con síndrome de fatiga crónica⁴³⁻⁴⁶. La mayoría de todos los trabajos citados coinciden en que sus resultados no pueden considerarse definitivos y que son necesarios nuevos estudios para confirmarlos. Dichos resultados son con frecuencia contradictorios y, en la actualidad, no hay evidencia científica suficiente que permita atribuir la causa de este síndrome a una alteración primaria del sistema inmunitario³ aunque Sotzny³⁶ en su extensa revisión concluye que *“La heterogeneidad clínica en el inicio de la enfermedad (infección versus no infección), la presencia de síntomas asociados al sistema inmunitario y alteraciones inmunológicas divergentes apuntan a la existencia de subgrupos de pacientes con EM/SFC con patomecanismos posiblemente diferentes”*.

El hecho de que se observaran alteraciones muy parecidas en la encefalitis por COVID ha favorecido la teoría del origen inflamatorio-cerebral (“encefalitis miálgica”) en estos trastornos. Sin embargo, estas modificaciones carecen de especificidad. Han podido observarse alteraciones en los niveles de citoquinas y de reactantes de fase aguda, semejantes a los que hemos comentado para síndrome de fatiga crónica, en trastornos del estado de ánimo, en depresión mayor, en trastorno bipolar, en depresión post-parto, en estrés psico-social, en alteraciones del sueño o del ritmo circadiano, en estrés de los atletas, en situación de tensión laboral, estrés académico en exámenes u oposiciones, en trabajo de alto riesgo, en ascensos a grandes altitudes^{9,47-53}. Cabe plantearse, entonces, si todas estas alteraciones citadas son causa, o simplemente consecuencia, en el síndrome de fatiga crónica.

3.-Teoría hormonal

Hay un cierto parecido entre la sintomatología de estos pacientes y la que aparece en determinados procesos endocrinológicos, como la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo. Se ha comunicado una amplia serie de anomalías hormonales, especialmente del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS), en algunos pacientes (pero no en todos) con síndrome de fatiga crónica: fundamentalmente niveles de cortisol ligeramente bajos, alteración en su ritmo circadiano, disminución de la capacidad de respuesta del eje HPS, y un estado serotoninérgico elevado. Se ha mencionado también disminución de la dinorfina y aumento de la sustancia P en el cerebro. Estas alteraciones se han puesto en relación con las variaciones en los niveles de citoquinas ya mencionados anteriormente. También se han comunicado modificaciones en la concentración de hormonas tiroideas, sexuales, hormona del crecimiento, melatonina y prolactina⁵⁴⁻⁶⁰. Sin embargo, estas mismas alteraciones no son generales ni específicas ya que también están presentes en cuadros depresivos, trastornos del sueño, en el estrés postraumático, o en algunas enfermedades autoinmunes. Los diferentes estudios muestran con gran frecuencia resultados inconstantes, discordantes o contradictorios. Por ejemplo, en algunos estudios sobre fibromialgia, se mencionan niveles normales o incluso aumentados de cortisol⁶¹. No está claro si las modificaciones citadas pueden tener trascendencia en la clínica de estos pacientes o si, realmente, y una vez más, pueden considerarse causa o consecuencia de su sintomatología³.

4.-Teoría infecciosa

Debido a que la fatiga crónica puede comenzar como una enfermedad similar a la influenza, con un inicio repentino, o parecido a la evolución de los pacientes con mononucleosis infecciosa, se han propuesto varias causas infecciosas (incluso responsabilizando a las vacunas) para el síndrome. Los mecanismos que se han propuesto son varios (mimetismo antigénico, activación de respuesta policlonal no específica, persistencia o reactivación de la viremia o infección de células comprometidas con la respuesta inmunitaria, principalmente)⁶²⁻⁶⁴. La posibilidad, que tuvo cierto auge, de un virus xenotro, XMRV productor de la leucemia murina, fue posteriormente descartada en 2012⁶⁵. Con anterioridad, a mediados del siglo XX, se comunicaron varios brotes epidémicos, con síntomas comparables a los que hemos comentado, para los que se adoptó la denominación la denominación de *“neuromiastenia epidémica”*⁶⁵. Se atribuyeron a infección por determinados gérmenes, principalmente virus Epstein-Barr, aunque también a otros agentes, como *Chlamydia pneumoniae*, *Herpesvirus humano 6 y 7*, *Toxoplasma gondii*, *Parvovirus B19*, *Mycoplasma*, *Hepatitis B y C*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella melitensis*, *Treponema pallidum*, SARS-COV-2, o so-

brecrecimiento intestinal de *Candida albicans*. Pero tampoco se han encontrado pruebas suficientes para mantener su relación⁶⁶⁻⁶⁸.

5.- Ateraciones neurológicas

Este aspecto se ha abordado desde diferentes puntos de vista. Liu y colaboradores⁶⁹ realizan una revisión bibliográfica analizando los resultados de 26 publicaciones que utilizan resonancia magnética cerebral en pacientes con fibromialgia; destacan la activación anormal en regiones relacionadas con el procesamiento del dolor y la regulación emocional, como la corteza cingulada anterior y la ínsula, así como patrones anormales de conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales. Ponen en relación estos hallazgos con posible percepción amplificada del dolor y los síntomas emocionales de estos pacientes. Los autores, no obstante, aconsejan valorar estos resultados con cautela. En cuanto a síndrome de fatiga crónica/encefalitis miálgica, existen numerosos trabajos, que aplican métodos semejantes y que describen cambios en la perfusión y en la activación, e incluso modificaciones estructurales, en el cerebro de los pacientes⁷⁰⁻⁷³. Se ha comunicado la aparición de lesiones puntiformes irreversibles⁷⁴, reducción de alrededor de un 10% de volumen de materia gris⁷⁴ o hipoperfusión⁷⁵. Ciertos estudios de neuroimagen han observado hipometabolismo prefrontal y del tronco encefálico; sin embargo, el tamaño de las muestras fue en general limitado. Algunos de estos trabajos han identificado cambios en la estructura del cerebro que se correlacionan con determinados síntomas, pero todos ellos, se ha comentado una y otra vez, no arrojan resultados enteramente consistentes y, como indican constantemente los respectivos autores, se necesita más investigación para resolver las discrepancias encontradas entre metodología y resultados tan dispares. Una publicación reciente del Grupo de Estudio del Dolor Neuropático de la Sociedad Italiana de Neurología⁷⁶ revisa las anomalías, observadas por diversos autores, en pequeñas fibras del sistema nervioso periférico de pacientes con fibromialgia, detectables por biopsia de piel o por su visualización mediante microscopía corneal confocal, pero la aplicación de estas técnicas, concretamente, a fatiga crónica (si consideramos las dos entidades como diferentes) hasta ahora ha sido muy escasa y limitada.

6.- Anomalías en el sueño

Consideradas como principales causantes de estos síndromes (como comentamos anteriormente) por algunos autores como, como Moldofsky, Scarisbrick y Smithe, que comunican alteraciones elec-

troencefalográficas en las subfases 3 y 4 de la fase no REM: las ondas δ y θ de baja frecuencia características de estos periodos eran interrumpidas por ondas α de alta frecuencia (fenómeno de intrusión de ondas α) en los pacientes. Además, consiguen reproducir los síntomas característicos interrumpiendo, mediante estímulos auditivos, el sueño no REM de individuos control⁷⁷⁻⁷⁹. Por otra parte, son conocidas las alteraciones que diferentes situaciones, como el estrés o el insomnio, producen sobre el metabolismo cerebral, la función del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y la actividad electroencefalográfica (reducción de ondas δ e incremento de ondas α y β en fase No-REM) y la estructura del sueño; todo ello capaz de inducir no solo incapacidad del cerebro para entrar en las fases más profundas, reparadoras, del sueño, con disminución de la calidad del descanso (fragmentación del sueño, despertares nocturnos...) sino también contribuir a irritabilidad, fatiga y deterioro cognitivo^{80,81}. Una vez más cabe preguntarse si las anomalías descritas en la investigación sobre patogenia de la fatiga pueden considerarse causa o consecuencia de la misma.

COMENTARIO

Como hemos repetido varias veces a lo largo de las líneas precedentes, a pesar la ingente cantidad de estudios dedicados a la fatiga crónica, en todas sus variantes, y a pesar de la inmensa diversidad de alteraciones que se han descrito, ninguna de ellas es específica, ni siquiera homogénea, en la mayoría de pacientes, lo que dificulta la concreción fisiopatológica de este síndrome⁸². Como ocurre en el antiguo cuento hindú de los seis ciegos y el elefante^{NOTA 5}, cada investigador parece encontrar lo que busca influido por sus ideas preconcebidas sin que, unos por otros, lleguen a proporcionarnos una idea concreta y global de los mecanismos causales de esta entidad. Como en el ámbito de la física cuántica "*La simple presencia del observador (investigador) influye modificando los resultados del experimento*".

En el próximo número de Cuadernos abordaremos los aspectos diagnósticos y terapéuticos del síndrome de fatiga crónica los que, podemos adelantar, van a estar tan llenos de incertidumbre como lo que hemos expuesto hasta ahora.

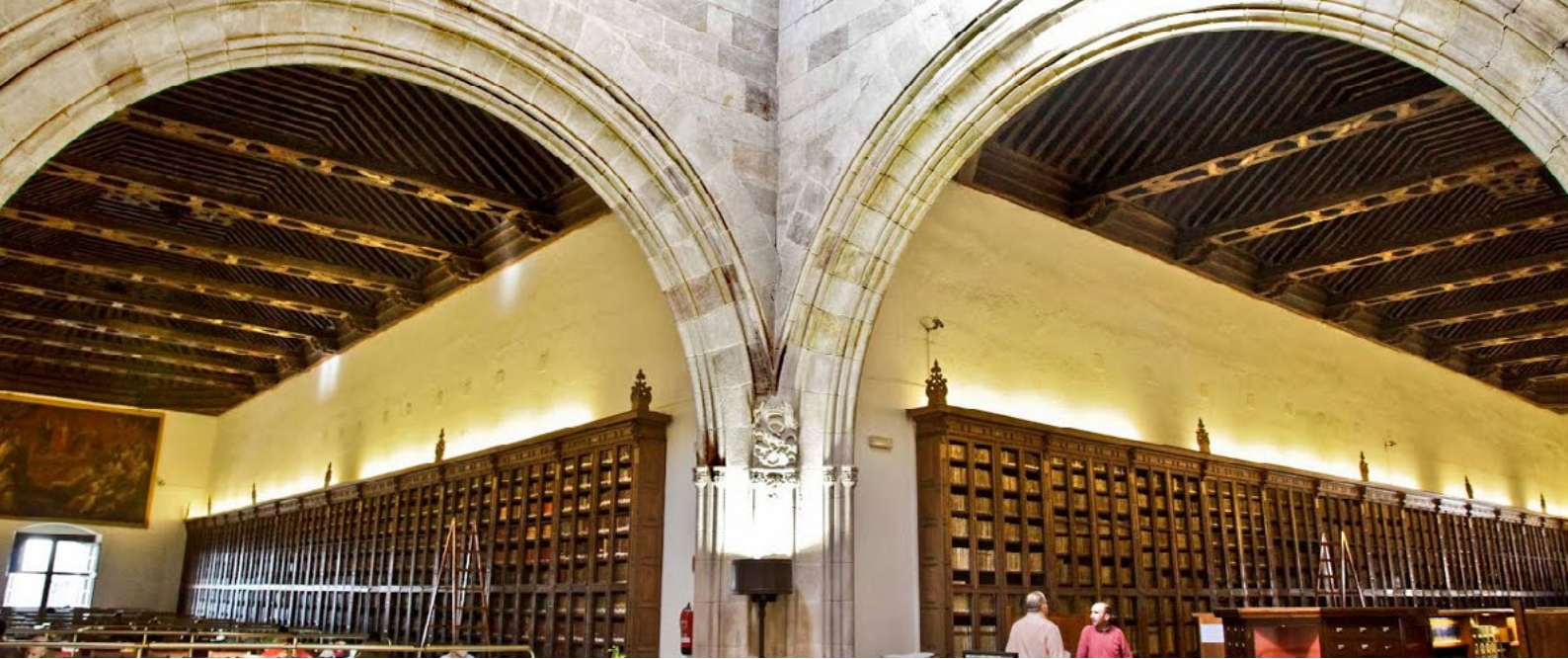
Nota 5. Seis ciegos se topan con un elefante e intentan identificarlo. El primero, al tocar la trompa, exclama: "¡El elefante es una serpiente!". El segundo toca un colmillo: "¡Es una lanza!". El tercero una oreja: "¡Es un abanico!". El cuarto una pata: "¡Es una columna!". El quinto la cola: "¡Es una cuerda!" y el sexto el vientre: "¡Es un muro!". Parábola de los 6 sabios ciegos y el elefante. Yalal-ad-Din-Rumi, *sufí persa* del siglo. XIII.

BIBLIOGRAFÍA

- Avellaneda Fernández A, Martín Pérez A, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, De la Cruz Labrado J et al. Síndrome de fatiga crónica. Resumen del documento de consenso. *Aten Primaria*. 2009;41:e1-5.
- Zafra Anta M y, V.M. García Nieto VM. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (2). *Clorosis*. *Pediatr Integral* 2021; XXV (4): 205.e1-205.e7.
- Murga I y Lafuente JV. De la neurastenia a la enfermedad post-esfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. *Aten Primaria*. 2019; 51:579-85.
- Benjumea Pino P, Práxedes MD. Síndrome de fatiga crónica ¿Una nueva neurastenia? *An Psiquiatría* (Madrid) 1994; 10: 284-92.
- Fink P, Schröder A. One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *J Psychosom Res* 2010; 68:415-26.
- Talotta R, Atzeni F, Bazzichi L, Giacomelli C, Di Franco M, Salaffi F et al. Algo-dysfunctional syndromes: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (1 Suppl 88):S102-8.
- Hahn M, Bonkovsky HL. Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern. *Arch Intern Med*. 1997; 157:281-5.
- Lago Blanco E, Puiguriguer Ferrando J, Rodríguez Enríquez M, Agüero Gento L, Salvà Coll J, Pizà Portell MR. Sensibilidad química múltiple: evaluación clínica de la gravedad y perfil psicopatológico. *Med Clin* (Barc). 2016; 146:108-11.
- Dell'Osso L, Bazzichi L, Baroni S, Falaschi V, Conversano C, Carmassi C et al. The inflammatory hypothesis of mood spectrum broadened to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(1 Suppl 88):S109-16.
- Fernández Solá J. Síndrome de fatiga crónica y su relación con la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* 2004; 310:535-7.
- Palma Gutiérrez J. La sorprendente historia del mal llamado síndrome de fatiga crónica (encefalomielitis miálgica). *La Toga* 2016; 192junio. <https://www.revistalatoga.es/la-sorprendente-historia-del-mal-llamado-sindrome-de-fatiga-cronica-encefalomielitis-mialgica/>
- Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solá J, Cots JM, Panisello J, Peri JM, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin* (Barc) 2002;118:73-6.
- Fernández Solà J. El síndrome de fatiga crónica. *Med Integral* 2002; 40:56-63.
- Vahratian A, Lin JS, Bertolli J, Unger ER. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in adults: United States, 2021–2022. *NCHS Data Brief*, no 488. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:134504>.
- Treister-Goltzman Y, Peleg R. Fibromyalgia and mortality: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2023; 9: e003005.
- Campohermoso-Rodríguez OF, Solíz-Solíz RE, Campohermoso-Rodríguez O, Flores-Huanca RI, Huallpara-Solíz V. Tomas Willis, neuroanatomista y padre de la Neurología. *Revista "Cuadernos"* 2019; 60: 74-81 ISBN 1562-6776.
- Arias Gómez M. De Delfos hasta el córtex prefrontal: un viaje histórico y por las teorías de la histeria. *Neurosciences and History* 2022; 10: 167-77.
- Freud S. *Escritos sobre la Histeria*. Alianza Editorial. Madrid 2018.
- Nimbi FM, Renzi A, Limoncin E, Bongiovanni SF, Sarzi-Puttini P, Galli F. Central sensitivity in fibromyalgia: testing a model to explain the role of psychological factors on functioning and quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2024; 42:1187-97.
- Capelli E, Zola R, Lorusso L, Venturini L, Sardi F, Ricevuti G. Chronic fatigue syndrome /myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23:981-9.
- Dibble JJ, McGrath SJ, Ponting CP. Genetic risk factors of ME/CFS: a critical review. *Hum Mol Genet*. 2020;29 (R1):R117-R124.
- Ueland M, Hajdarevic R, Mella O, Strand EB, Sosa DD, Saugstad OD et al. No replication of previously reported association with genetic variants in the T cell receptor alpha (TRA) locus for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Transl Psychiatry*. 2022; 12: 277.
- De Vega WC, Vernon SD, MCGowan PO. DNA methylation modification associated with chronic fatigue syndrome. *PLOS One* 2014; 9: e104757.
- Falkenberg VR, Whistler T, Murray JR, Unger ER, Rajeevan MS. Acute psychosocial stress-mediated changes in the expression and methylation of perforin in chronic fatigue syndrome. *Genet Epigenet* 2013; 5:1-9.
- Paquette AG, Marsit CJ. The developmental basis of epigenetic regulation of HTR2A and psychiatric outcomes. *J Cell Biochem* 2014; 115:2065-72.
- Polli A, Hendrix J, Ickmans K, Bakusic J, Ghosh M, Monteyne D. Genetic and epigenetic regulation of Catechol-O-methyltransferase in relation to inflammation in chronic fatigue syndrome and Fibromyalgia. *J Transl Med* 2022; 20:487.
- D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2019; 15:1-12.
- Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Loge JH, Kristensen VN, Dumeaux V, Fosså SD et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PM R* 2010; 2: 456-65.

29. Li P, Zhang G, You HY, Zheng R, Gao YQ. Training-dependent cognitive advantage is suppressed at high altitude. *Physiol Behav* 2012; 106:439-45.
30. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002; 8:6-48.
31. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch* 2012;463:121-37.
32. Jürimäe J, Mäestu J, Jürimäe T, Mangus B, von Duvillard SP. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism* 2011; 60:335-50.
33. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:48-59.
34. Rivera Gómez AK, Perafán Collazos JF, Prieto JL, Pinzón PV, Ávila González GI, Nino Castaño VE, et al. Prolonged chronic academic stress and its relationship with cytokine dysregulation in health science students. *Stress Health* 2024; 40:e3363.
35. Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF, Kiecolt-Glaser JK. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M477-82.
36. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 601-9.
37. Caxaria S, Bharde S, Fuller AM, Evans R, Thomas B, Celik P et al. Neutrophils infiltrate sensory ganglia and mediate chronic widespread pain in fibromyalgia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120:e2211631120.
38. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest* 2021; 131: e144201.
39. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016; 52:32-9.
40. Marshall-Gradisnik S, Johnston S, Chacko A, Nguyen T, Smith P, Staines D et al. Single nucleotide polymorphisms and genotypes of transient receptor potential ion channel and acetylcholine receptor genes from isolated B lymphocytes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J Int Med Res* 2016; 44:1381-94.
41. Danilenko OV, GavriloVA NY, Churilov LP. Chronic Fatigue Exhibits Heterogeneous Autoimmunity Characteristics Which Reflect Etiology. *Pathophysiology* 2022; 29:187-99.
42. Nepotchatykh, E., Caraus, I., Elremaly, W. et al. Circulating microRNA expression signatures accurately discriminate myalgic encephalomyelitis from fibromyalgia and comorbid conditions. *Sci Rep* 2023; 13: 1896.
43. Meeus M, Nijs J, Hermans L, Goubert D, Calders P. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? *Expert Opin Ther Targets* 2013;17:1081-9.
44. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-López I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernández AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31:169-73.
45. Castro-Marrero J, Cordero MD, Sáez-Francas N, Jimenez-Gutierrez C, Aguilar-Montilla FJ, Aliste L. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal* 2013; 19:1855-60.
46. Israel L, Furer V, Levin-Zaidman S, Dezorella N, Brontvein O, Ablin JN, Gross A. Mitochondrial structural alterations in fibromyalgia: a pilot electron microscopy study. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42:1215-23.
47. Li P, Zhang G, You HY, Zheng R, Gao YQ. Training-dependent cognitive advantage is suppressed at high altitude. *Physiol Behav* 2012; 106:439-45.
48. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002; 8:6-48.
49. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch* 2012; 463:121-37
50. Jürimäe J, Mäestu J, Jürimäe T, Mangus B, von Duvillard SP. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism* 2011; 60:335-50.
51. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193:48-59.
52. Rivera Gómez AK, Perafán Collazos JF, Prieto JL, Pinzón PV, Ávila González GI, Nino Castaño VE, et al. Prolonged chronic academic stress and its relationship with cytokine dysregulation in health science students. *Stress Health* 2024; 40:e3363.
53. Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF, Kiecolt-Glaser JK. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M477-82.
54. Scharpe S, Suy E: Interleukin-1 beta: A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1189-93.
55. Besedovsky HO, Del Rey A: Immunoneuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102.
56. Silverman MN, Miller AH, Biron CA, Pearce BD: Characterization of an interleukin-6- and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection. *Endocrinology* 2004; 145: 3580-9.
57. Pace TW, Hu F, Miller AH: Cytokine effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21:9-19.

58. Tomic S, Brkic S, Lendak D, Maric D, Medic Stojanoska M, Novakov Mikic A. Neuroendocrine disorder in chronic fatigue syndrome. *Turk J Med Sci* 2017;47:1097-1103.
59. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:236-52.
60. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:389-404.
61. Díaz Robredo LA, Robles Sánchez JL. ¿Es la Fibromialgia un trastorno depresivo con síntomas somáticos o es un síndrome de sensibilización central con comorbilidad depresiva? *Sanid. Mil* 2014; 70: 76-87.
62. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:600-9.
63. Manian FA. Simultaneous measurement of antibodies to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, herpes simplex virus types 1 and 2, and 14 enteroviruses in chronic fatigue syndrome: is there evidence of activation of a nonspecific polyclonal immune response? *Clin Infect Dis* 1994; 19:448-53.
64. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, Koelsch U, Bauer S, Doebis C, et al. Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2014;9:e85387.
65. Alter HJ, Mikovits JA, Switzer WM, Ruscetti FW, Lo SC, Klimas N et al. A multicenter blinded analysis indicates no association between chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and either xenotropic murine leukemia virus-related virus or polytropic murine leukemia virus. *mBio* 2012; 3:e00266-12.
66. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2018; 16:268.
67. Jacobson SK, Daly JS, Thorne GM, McIntosh K. Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1048-51.
68. Unger ER, Lin JS, Wisk LE, Yu H, L'Hommedieu M, Lavretsky H et al. Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*.2024; 7: e2423555.
69. Liu A, Jiang H, Li Y, Jiang Z, Huang S, Ying Z. Altered whole brain functional activity in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42:1164-1169.
70. Puri BK, Jakeman PM, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinge AI, Treasaden IH, Waldman AD, Gishen P. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *Br J Radiol* 2012; 85:e270-3.
71. Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ et al. Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun* 2017; 62:87-99.
72. Maksoud R, du Preez S, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, Barnden L, Cabanas H et al. A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS One* 2020;15:e0232475.
73. Thapaliya K, Marshall-Gradisnik S, Staines D, Barnden L. Mapping of pathological change in chronic fatigue syndrome using the ratio of T1- and T2-weighted MRI scans. *Neuroimage Clin* 2020; 28:102366.
74. Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105:50S-3S.
75. Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26:83-6.
76. Devigili G, Di Stefano G, Donadio V, Frattale I, Mantovani E, Nolano M et al. Clinical criteria and diagnostic assessment of fibromyalgia: position statement of the Italian Society of Neurology-Neuropathic Pain Study Group. *Neurol Sci* 2023; 44:2561-74.
77. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1989; 15:90-103
78. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosomatic Medicine* 1976; 38: 35-44.
79. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and Non-REM sleep disturbance in patients with "Fibrositis Syndrome" and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine* 1975; 37:341-351.
80. Hall M, Thayer JF, Germain A, Moul D, Vasko R, Puhl M et al. Psychological stress is associated with heightened physiological arousal during NREM sleep in primary insomnia. *Behav Sleep Med* 2007; 5:178-93.
81. Garbarino S, Magnavita N. Sleep problems are a strong predictor of stress-related metabolic changes in police officers. A prospective study. *PLoS One* 2019; 14:e0224259.
82. Komaroff A. The biology of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108:169-71



Biblioteca Universitaria de Granada

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez



Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Kattamuri L, Mohan Lal B, Vojjala N, et al. *Rheumatol Int* 2025;45:18.

En esta revisión sistemática se evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento con células CAR-T (receptor de antígeno de la célula T) en pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) refractarias al

tratamiento convencional o con linfoma refractario. Los autores revisaron las bases de datos, PubMed/Medline, EMBASE, Web of Science y Scopus. Encontraron 1.552 artículos que consideraron relevantes, de los que incluyeron 24 para el análisis final de esta revisión, 9 ensayos clínicos, 5 series de casos y 10 casos clínicos. En total, 80 pacientes con EAs habían recibido terapia CAR-T, tras depleción linfocitaria con ciclofosfamida y fludarabina, de los cuales, 52 tenían lupus eritematoso sistémico (LES), 16 esclerosis sistémica, 7 miopatías inflamatorias idiopáti-

cas, 2 síndrome antifosfolípido, 2 artritis reumatoide y 1 síndrome de Sjögren. Entre ellos, 44 pacientes recibieron CAR-T CD-19 y 36 pacientes recibieron compuesto CAR-T BCMA/CD-19. Todos los pacientes alcanzaron una situación libre de inmunosupresión al final del seguimiento. En los 47 pacientes con datos completos de seguimiento, hubo 79 situaciones de síndrome de liberación de citoquinas y 4 de neurotoxicidad. No hubo eventos adversos graves en ninguno de los pacientes en tratamiento con células CAR-T. Los autores concluyen que el tratamiento CAR-T parece

ser seguro y efectivo en pacientes con EAs refractarias, destacando la necesidad de futuros estudios que confirmen estos hallazgos, así como que valoren la situación a largo plazo y afinen los protocolos de tratamiento para mejorar su eficacia y seguridad.

Comentarios

La terapia de células T con receptor del antígeno quimérico (CAR-T en inglés) ha revolucionado el tratamiento de varias enfermedades hematológicas. Más recientemente, se ha utilizado en situaciones de refractariedad al tratamiento disponible en la actualidad para el caso de las EAs. Inicialmente, los resultados parecen prometedores. Las células CAR-T pueden dirigirse frente al CD 19, pero en ocasiones la pérdida de expresión o la regulación a la baja del CD 19 puede hacer que las células diana no sean detectadas por las células CAR-T; pero, si las células CAR-T se dirigen frente a más de un antígeno, se puede prevenir el escape de su actividad. El CD 19 se expresa en el transcurso de la diferenciación de las células B, pero el BCMA (B Cell maturation antigen) se expresa no solo en las células plasmáticas, sino también en las células B maduras. En la especie humana el BCMA está codificado por el gen TNFRSF17, actúa como receptor del factor activador de célula B (BAFF) y del factor APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand). En esta revisión sistemática, los pacientes con EAs tratados con CAR-T consiguieron seroconversión y remisión de la actividad de su enfermedad en los 6 meses de seguimiento, lo que indica que supone una depleción duradera de los linfocitos B con una dosis única de tratamiento con células CAR-T. Los pacientes con LES y Miositis pudieron retirar los glucocorticoides e inmunosupresores a los 6 meses del tratamiento CAR-T y los pacientes con esclerodermia mejoraron los síntomas pulmonares y cutáneos; por último los pacientes con síndrome antifosfolípido pudieron suspender

la anticoagulación. Todo esto avalla la idea de que la depleción de células B autorreactivas inducen la remisión de las EAs. El síndrome de liberación de citoquinas fue frecuente, pero no grave y las infecciones graves fueron poco frecuentes. Por otra parte, no parece que el tratamiento inicial con fludarabina y ciclofosfamida sea responsable de la respuesta de los pacientes.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Tang Z, Huang Y, Lin Y, et al. Clin Nephrol 2025;103:53-62.

El objetivo de este estudio fue la evaluación sistemática de la eficacia y seguridad del rituximab (RTX) en pacientes con nefritis lúpica (NL). Se revisaron las bases de datos PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Cochrane Library y Wanfang. Como medidas del efecto se calcularon las Odds Ratios (ORs), las diferencias medias ponderadas (WMDs) y las diferencias medias estandarizadas (SMDs), como representación de la eficacia del tratamiento y los resultados globales, que incluyeron las tasas de remisión renal completa, proteinuria, puntuación SLEDAI, creatinina sérica, cualquier efecto adverso y los eventos adversos graves. Se evaluó la heterogeneidad de los resultados mediante el estadístico I² y la existencia de sesgos de publicación mediante el diagrama en embudo ("funnel plot") y el estadístico de Egger. Nueve estudios incluyeron 723 pacientes (254 en el grupo de RTX y 469 en el grupo de control) en esta revisión sistemática con meta-análisis; dos de los estudios fueron publicados en chino. El RTX consiguió una mayor tasa de respuesta renal completa

(OR:2.62; IC95% 1.43-4.79, p = 0.024, I² = 54.7%) que el grupo control. Hubo un descenso significativo de las puntuaciones SLEDAI (WMD=-3.79, IC95%: -5.78-1.8, p<0.001, I²=94.7%) así como la proteinuria (WMD=-0.9, IC95% CI: -1.6 -0.2, p<0.001, I²=97.6%). No hubo diferencias significativas en ninguno de los eventos adversos, ni los eventos adversos graves entre el grupo de tratamiento con RTX y el grupo de control. Los autores concluyen de este estudio que el RTX es un tratamiento efectivo y seguro para el tratamiento de la NL.

Comentarios

Tras no llegar a los resultados óptimos en el estudio LUNAR, no hubo diferencias en la respuesta completa (Arthritis Rheum 2012; 64:1215), el RTX no fue aprobado, por parte de las autoridades correspondientes, para su uso en la NL. No obstante, se utiliza, fuera de indicación en la práctica clínica, y se recomienda en situaciones de falta de respuesta a otros fármacos por parte de las guías KADIGO (Kidney Int 2024; 105:31) y EULAR (Ann Rheum Dis 2024; 83:15). Aunque los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis, que incluyó 7 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos, fueron favorables al RTX, puede haber varios problemas que amenazan la consistencia de los resultados, lo que obliga a completar la información con futuros estudios que confirmen los hallazgos. En este sentido, las limitaciones del estudio pueden abarcar múltiples aspectos, tales como disponer solo de publicaciones en inglés y chino, valorar resultados muy heterogéneos en los diferentes estudios, lo que hablaría de diferencias en el diseño entre ellos, no haber realizado análisis de subgrupos, la ausencia de datos cuantitativos de subpoblaciones de linfocitos B, la consideración de diferentes variables resultados, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, lo que afecta a la elección de los tra-

tamientos, los distintos regímenes de glucocorticoides empleados, y por último, el hecho de que a pesar de la buena calidad de los 7 estudios observacionales, los 2 ensayos clínicos incluidos fueron de baja calidad.

NEFRITIS LÚPICA: REDEFINIENDO LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

De Vriese AS, Sethi S, Fervenza FC.
Kidney Int 2025;107:198–211.

El curso de la Nefritis Lúpica (NL) proliferativa se caracteriza por brotes de actividad alternados con periodos de quiescencia en un contexto de fondo de regulación inmune crónica anormal de fondo. La evaluación exacta de la actividad de la enfermedad es de importancia trascendental para diseñar un tratamiento adecuado. En este editorial se discute sobre las herramientas clínicas, serológicas e histológicas que permiten evaluar la actividad de la enfermedad y como pueden ser aplicadas para redefinir los objetivos de tratamiento en la NL. Tradicionalmente, la respuesta al tratamiento se evalúa en función del grado de reducción de la proteinuria y la mejoría de la función renal, pero estas valoraciones no son capaces de diferenciar el proceso infamatorio subyacente de la lesión crónica establecida de forma definitiva, la que no puede corregirse con los fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores. A pesar de una intensa investigación, todavía no se dispone de nuevos biomarcadores que puedan utilizarse en la práctica clínica, por lo que seguimos manejando el problema sobre la base de los niveles de anticuerpos anti-DNA para valorar la actividad serológica. Las biopsias renales repetidas muestran, en ocasiones, la persistencia de inflamación, a pesar de una aparente remisión clínica, lo

que proporciona credibilidad a la convicción actual de que la remisión histológica debería ser el objetivo de tratamiento. Es decir, las biopsias repetidas, como protocolo establecido en la clínica, deberían formar parte del proceso de toma de decisiones. No obstante, las discrepancias entre las respuestas clínica e histológica tras el tratamiento podrían explicarse por la persistencia de la autoinmunidad sistémica, con un depósito de bajo grado de inmunocomplejos o, alternativamente, por un peor aclaramiento de la inflamación intrarrenal una vez que se ha conseguido la remisión inmunológica. Dado que la persistencia de la regulación inmunológica anómala es el motor de la actividad en la NL, ésta debería ser el foco principal del tratamiento y su monitorización. Los autores proponen la sustitución de protocolo tradicional, mantenimiento de inducción y remisión, por una aproximación más dinámica e individualizada y perseguir tres objetivos de tratamiento, de forma concomitante, más que secuencial: (I) remisión clínica, atenuando la inflamación, y utilizando la hematuria en el sedimento microscópico, la proteinuria, la tasa de filtrado glomerular y los niveles de complemento séricos como biomarcadores; (II) remisión inmunológica, con descenso de la generación de inmunocomplejos, utilizando los anticuerpos anti-DNA como biomarcadores, y (III) conservación de la función renal, mediante el control de la lesión renal crónica, utilizando pendiente descendentes de la tasa estimada de filtración glomerular como biomarcador.

Comentarios

Este artículo de opinión, publicado como un “Editorial”, en una de las revistas de Nefrología de mayor prestigio, resume de forma muy ilustrativa la situación actual sobre cuales deben ser los objetivos de tratamiento en la nefritis lúpica, que es la complicación más grave que se puede presentar en los

pacientes con lupus eritematoso sistémico. Aunque no se trata de un artículo correspondiente a un estudio de investigación original, ni siquiera es una revisión sistemática de la literatura formal, sintetiza el problema de forma muy completa y comprensible para quienes atienden a estos pacientes. Su lectura nos puede hacer comprender qué aspectos deben destacarse del curso evolutivo de los pacientes con vistas a resolver las situaciones específicas que se pueden presentar, tanto a corto como más largo plazo.

DEUCRAVACITINIB MUESTRA MAYOR EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO COMPARADO CON VARIOS BIOLÓGICOS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Bokor LA, Martyin K, Krebs M, et al.
Autoimmun Rev 2024;24:103723.

Los autores de esta publicación llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis en red en las bases de datos PubMed, Embase, y CENTRAL el 25 de noviembre de 2023, para identificar los estudios referidos a pacientes con lupus eritematoso cutáneo (LEC) o lupus eritematoso sistémico (LES), en situación de actividad cutánea, tratados con nuevos tratamientos sistémicos. La variable resultado principal fue la proporción de pacientes que alcanzaban el CLASI-50 (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index-50), el cambio en el componente agudo (CLASI-A), la aparición de efectos adversos (EAs) y de los eventos adversos graves (EAGs). Se localizaron 18.280 registros, de los que cumplían los criterios de inclusión. Deucravacitinib mostró una eficacia significativamente mayor para obtener un CLASI50 com-

parado con el placebo (OR:8.28, IC95%: 2.22-30.91). Litifilimab (OR:2.54, IC95%: 1.20-5.40) y Anifrolumab (OR:2.25, IC95%: 1.23-4.14) fueron más efectivos de forma significativa que el placebo. No se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos o efectos adversos graves entre estos tratamientos y el placebo. Los autores concluyen que el Anifrolumab y Litifilimab son opciones efectivas y seguras para el tratamiento del LEC. No obstante, Deucravacitinib parecía superior en esa eficacia y seguridad, con menos efectos adversos comparado con el Anifrolumab. En consecuencia, los pacientes con LEC que no responden de forma adecuada a los fármacos de primera o segunda línea podrían beneficiarse de la incorporación del Deucravacitinib en su forma de tratamiento.

Comentarios

Los nuevos tratamientos del LEC y el LES se muestran eficaces y seguros en los estudios realizados, pero no se dispone de datos que hagan comparaciones directas entre ellos, lo que dificulta su utilización en la clínica. Las vías y moléculas revisadas en este estudio incluyen, receptor IFN- α/β (anifrolumab), blood dendritic cell antigen 2 (BDCA2) (litifilimab), B-cell activating factor (BAFF) (belimumab), CD20 (rituximab), CD40 ligando (dapirrolizumab pegol), interleukina-12 (IL-12), IL-23 (ustekinumab), tumor necrosis factor- α (TNF α) (etanercept), IL-6 (sirukumab), cullin-RING E3 ubiquitin ligase 4 complex (iberdomide), tyrosine kinase 2 (TYK2) (deucravacitinib), Janus kinase (JAK) 1/2 (baricitinib), JAK 1/2/3 (tofacitinib), JAK 1 (filgotinib) y spleen tyrosine kinase (SYK) (lanraplenib). Como se indica en esta revisión sistemática, el metanálisis en red permite comparar la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos. Esta forma de metanálisis en red (network meta-analysis), es una técnica estadística que combina varios estudios

experimentales con similares características, en lo que no ha habido comparación directa entre ellos, mediante una red de análisis. Este análisis integrado y unificado, incorpora toda la información sobre las comparaciones, directas e indirectas, entre los diferentes tratamientos y permite así calcular los efectos relativos de todos los tratamientos incluidos en la red, tanto los análisis directos como los indirectos (Rev Mex Oftalmol 2018;92:153), lo que puede suponer el aspecto más interesante de

este estudio, planteando el empleo del Deucravacitinib como alternativa al tratamiento de pacientes con LES o LEC refractarios. No obstante, hay algunos problemas a tener en cuenta. Las medidas de afectación cutánea no han sido uniformes en los distintos estudios y no hay comparaciones directas entre ellos, lo que caracteriza a este tipo de análisis, ni se han considerado las distintas formas de LEC para su valoración diferencial, por lo que los resultados finales deben ser interpretados con precaución.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Costa de la Luz de Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

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

J M Álvaro-Gracia Álvaro, P Díaz del Campo, J L Andréu y otros. Med Clin Vol 20. Num 8 pag: 423-439. 2024.

PRINCIPIOS GENERALES

A) El tratamiento de la AR debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.

B) Las decisiones terapéuticas deben basarse en la actividad de la enfermedad, la seguridad de los tratamientos y otros factores de los pacientes, tales como comorbilidades, la progresión del daño estructural o sus preferencias de administración.

C) Los reumatólogos son los especialistas responsables de la atención de los pacientes con AR.

D) La heterogeneidad y el curso crónico de la AR hacen necesario el acceso de los pacientes a múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción.

E) En el manejo de la AR el reumatólogo debe tener en cuenta el alto coste individual y sociosanitario que conlleva la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Recomendación 1. Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos convencionales (FAMAsc) en cuanto se realice el diagnóstico de AR.

Recomendación 2. Se recomienda alcanzar y mantener la remisión o, en su defecto, la baja actividad de la enfermedad como objetivo terapéutico en la AR.

Recomendación 3a. En pacientes con AR y enfermedad activa o cambios recientes de tratamiento se recomienda monitorizar cada 1-3 meses.

Recomendación 3b. En pacientes con AR con enfermedad estable, en los que se ha conseguido el objetivo terapéutico, se recomienda monitorizar cada 3-6 meses.

Recomendación 4a. En pacientes con AR se recomienda el metotrexato en monoterapia como FAMEsc de primera elección.

Recomendación 4b. En caso de intolerancia y/o efectos adversos a metotrexato, se puede utilizar leflunomida o sulfasalazina.

Recomendación 5a. En pacientes con AR se recomienda considerar la utilización de glucocorticoides como terapia puente en el tratamiento inicial o ante cambios de FAMEsc.

Recomendación 5b. En aquellos pacientes en tratamiento con FAME y glucocorticoides en los que no se consiga una reducción gradual o retirada de los glucocorticoides, se recomienda considerar la intensificación o cambio del FAMEsc.

Recomendación 6a. Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAMEsc, se recomienda añadir

un FAMEb o un iJAK. En determinadas situaciones se podría cambiar a otro FAMEsc en monoterapia o combinación.

Recomendación 6b. En caso de decidir utilizar un FAMEb, este se elegirá tras considerar las características del paciente, comorbilidades, posibilidad de uso concomitante de metotrexato, experiencia de uso y coste.

Recomendación 7. En la artritis reumatoide que precisa terapia combinada de un FAMEb/sd (sintético dirigido) con un FAMEsc se recomienda usar metotrexato; cuando metotrexato está contraindicado o produce intolerancia, se recomienda leflunomida.

Recomendación 8. Cuando se inicia una terapia combinada de FAMEb/sd con metotrexato, se recomienda mantener la misma dosis de metotrexato. Si intolerancia, se recomienda leflunomida.

Recomendación 9. En caso de usar un FAMEb/sd en monoterapia, se recomienda un anti-IL-6R o un iJAK.

Recomendación 10a. En pacientes con AR y fallo previo a un primer anti-TNF, se puede emplear un biológico con distinto mecanismo de acción, un iJAK o, incluso, un segundo anti-TNF.

Recomendación 10b. En pacientes con AR y fallo previo a dos o más fármacos anti-TNF, se recomienda el empleo de un fármaco biológico con distinto mecanismo de acción o un iJAK.

Recomendación 11. En pacientes con AR tratados con FAMEb/sd, en remisión o baja actividad durante al menos 6 meses, se recomienda valorar la reducción de dosis.

Recomendación 12. En pacientes con AR con indicación de FAMEb/sd y enfermedad pulmonar intersticial difusa se recomienda, preferentemente, abatacept o rituximab o, como alternativa, anti-IL-6R o iJAK.

Recomendación 13. En pacientes con AR y antecedente de cáncer que vayan a iniciar tratamiento biológico o dirigido, se recomienda tomar una decisión individualizada, consensuada con el paciente y su oncólogo.

Recomendación 14. En pacientes con AR e insuficiencia cardiaca moderada o grave que precisen FAMEb/sd se recomienda evitar anti-TNF (clase III o IV de la New York Heart Association [NYHA]) y rituximab (clase IV de la NYHA).

Recomendación 15. En pacientes con AR y enfermedad desmielinizante se recomienda evitar la utilización de Anti-TNF.

Comentarios

Se trata de una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la Artritis Reumatoide de 2015, que ya recogimos en su día. Está realizado por un grupo de trece expertos de la Sociedad Española de Reumatología, por convocatoria abierta. Contempla las últimas novedades de las sociedades científicas (GUIPCAR- 2017, EULAR-2019, ACR-2021) y la bibliografía internacional.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD Y RIESGO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL INCIDENTE ENTRE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y UN METANÁLISIS

Q Zhang, G C, McDermott, P-A Juge y otros. Semin Arthritis Rheum: 2024 Dec;69:152561. doi: 10.1016

Objetivo: Investigar la asociación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y el riesgo de enfermedad

pulmonar intersticial (EPI) incidente entre pacientes con artritis reumatoide (AR).

Métodos: Se realiza una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de estudios que examinan la asociación de los FAME con la AR-EPI incidente, para obtener odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) utilizando el método de Mantel-Haenszel.

Resultados: Entre 3.612 estudios, identificamos un total de 40 artículos que abarcaban 486.465 pacientes con AR y 3.928 resultados de EPI incidentes. El análisis agrupado de los ECA (ensayos clínicos aleatorios) no reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa en las probabilidades de desarrollo de EPI para ningún FAME específico. El ECA identificado más grande (ensayo de vigilancia oral) de tofacitinib ($n = 2.911$) frente a inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi, $n = 1.451$) no encontró relación con la EPI incidente (OR 0,94, IC del 95 % 0,52 a 1,69, $p = 0,828$). En 7 estudios observacionales, el uso de metotrexato (MTX) arrojó un OR agrupado para EPI de 0,49 (IC del 95 %: 0,32 a 0,76, $p < 0,001$) en comparación con los que no usaban MTX. En un único estudio observacional, los usuarios de tofacitinib tuvieron un OR para EPI de 0,36 (IC del 95 %: 0,15 a 0,87, $p = 0,024$) en comparación con los usuarios de TNFi.

Conclusiones: Los datos observacionales no sugieren un aumento del riesgo de aparición de AR-EPI con ningún FAME, y tal vez un **posible papel protector del MTX y el tofacitinib**.

Comentarios

Se trata de un nuevo trabajo en el que el metotrexato sigue con su giro copernicano de pasar a ser considerado un factor de toxicidad pulmonar a un factor de protec-

ción. Asimismo, el tofacitinib parece tener menor inducción de EPI que los TNFi.

MODULACIÓN NEUROINMUNE EN ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A LOS FARME BIOLÓGICOS O SINTÉTICOS DIRIGIDOS: RESULTADOS A LAS 12 Y 24 SEMANAS DE UN ESTUDIO PIVOTAL, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO DE FORMA SIMULADA. ACR

J Tesser, J June, P Wickersham y otros.: *Convergence*. Oct 2024. Abstract número L10.

Fundamento/Propósito: La estimulación del nervio vago puede modular la producción de TNF y la inflamación en humanos. En este estudio, se evalúa la seguridad y eficacia de un dispositivo implantable de estimulación del nervio vago cervical para el tratamiento de la AR.

Métodos: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado inscribió a 242 pacientes en 41 centros de los EE. UU. con AR de moderada a grave, respuesta inadecuada o intolerancia a al menos 1 FAMEb (biológico) o FAMEts (sintético dirigido). Todos los pacientes permanecieron con una base estable de FAME convencionales y se les quitó el b/tsFAME antes del procedimiento de implante.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una respuesta del 20 % (ACR20) del American College of Rheumatology en la semana 12 desde el día del consentimiento informado. Después de la Semana 12, el

estudio fue abierto, con un cruce unidireccional del control a la estimulación, con evaluaciones en la Semana 24.

Resultados: La respuesta ACR20 en la semana 12 mostró una diferencia significativa entre el tratamiento 35,2 % (43/122) frente al control 24,2 % (29/120) (valor de $p = 0,0209$, IC del 95 %: 0,6 a 23,1). La respuesta ACR20 mejoró aún más hasta el 51,5 % en el tratamiento y el 53,1 % en el control, después del cruce, en la semana 24. La respuesta ACR20 en la semana 12 para pacientes con 1 exposición previa a FAMEb fue de tratamiento 44,2 % (23/52) y control 19,0 % (8/42) (valor de $p = 0,0054$, IC del 95 %: 7,1 a 43,3). Todos los criterios de valoración secundarios y exploratorios, a favor del grupo de tratamiento.

La proporción de progresadores de erosión fue menor en el grupo de tratamiento versus control. En general, el perfil de seguridad fue aceptable. La tasa de eventos adversos graves (AAG) relacionados fue baja (1,7%). El EA con mayor frecuencia relacionado con el tratamiento fue ronquera/disfunción de las cuerdas vocales leve/moderada. La terapia de estimulación específicamente fue bien tolerada. No hubo muertes. En la semana 24, el 81 % de los pacientes estaban recibiendo terapia de estimulación sola y sin b/tsDMARD añadidos.

Conclusión: La modulacion neuroinmune utilizando un dispositivo implantable para estimular el nervio vago es bien tolerada y efectiva entre adultos con enfermedad de AR activa y respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un b/ts-FAME.

Comentarios

Seguiremos la pista a este artículo por la novedad que propone, para ver el recorrido terapéutico que vaya a tener el implante vagal.

ESCLERODERMIA



Raquel
Ríos
Fernández¹



Marta
García
Morales¹



Norberto
Ortego
Centeno²

¹Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital San Cecilio. Granada.

²Departamento de Medicina.
Universidad de Granada.

TOCILIZUMAB Y RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA EN LA VIDA REAL

Nina R Goldman 1, Svetlana I
Nihtyanova 1 2, Claire F Beesley et al.
Rheumatology (Oxford). 2025 Jan doi:
10.1093/rheumatology/keaf006.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las principales causas de muerte en pacientes con esclerodermia. Los tratamientos disponibles en la actualidad distan de ser los ideales y, además, existen dudas sobre el papel de los dos biológicos que utilizamos con frecuencia: rituximab y tocilizumab, en el tratamiento de esta complicación de la enfermedad. Los autores de este artículo analizaron los resultados de los pacientes tratados con cualquiera de los dos biológicos, procedentes de la cohorte SMART de un único centro: el Royal Free Hospital (London, UK), en condiciones de vida real.

Se incluyeron en el estudio un total de 127 pacientes: 94 tratados con rituximab (RTX) y 33 con tocilizumab (TZ). Cincuenta y uno de los pacientes tratados con RTX (51,4%) recibían también micofenolato (MFM); lo mismo sucedió con 33 (39,4%) de los tratados con TZ.

Los pacientes tenían que reunir criterios EULAR de 2013 y haber recibido al menos una dosis de RTX o 3 meses de TZ; así como tener un estudio de función respiratoria 24 meses antes y después del tratamiento.

Un 43,6% de los pacientes tratados con RTX habían recibido previamente ciclofosfamida; lo que sucedió tan solo en el 18,2% de los tratados con TZ.

Tras la introducción del biológico se consiguió una estabilización de la función pulmonar, medida en términos de CVF, en ambos grupos.

Los factores relacionados con una respuesta al tratamiento biológico fueron: sexo masculino para RTX, y tener ATA positivos y recibir MFM de forma concomitante, para TZ. No se relacionaron con la respuesta el subgrupo cutáneo, la duración de la enfermedad, el sexo, la presencia de artritis inflamatoria y los valores de PCR.

Los autores destacan una cantidad importante de debilidades del estudio: ser retrospectivo, falta de datos, entre ellos las dosis recibidas de RTX... En todo caso sugieren que la asociación de TZ con MFM puede ser la mejor opción para tratar la EPI, en pacientes con ES y ATA positivos, aunque consideran que ambos biológicos funcionan a la hora de estabilizar la enfermedad.

Comentarios

Esa un estudio interesante que, seguramente, si procediera de otro centro hubiera tenido dificultades para ser aceptado. Pero es un problema de los estudios de vida real: por una parte, son fundamentales y, por otra, pueden tener una gran cantidad de sesgos e imperfecciones estadísticas por la falta de datos lógicos de la falta de protocolo.

En todo caso la conclusión sería que ambos biológicos, aunque no sean la panacea, pueden funcionar en estos pacientes.

Recientemente se ha publicado otro artículo que podríamos considerarlo complementario del que comentamos, en el que se analizan los factores predictores de la respuesta a rituximab en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia (**Ai Kuzumi, Koji Oba, Satoshi Ebata, et al. Rheumatology, 2024, 00, 1–8**). Es un estudio post-hoc del ensayo clínico DE-SIRES realizado en Japón. El caso es que, mediante inteligencia artificial se analizan los resultados y se concluye que una PCR elevada, aunque sea de forma mínima, es el mejor predictor de respuesta a RTX en estos pacientes. Como en el ensayo clínico no se utilizó TZ no sabemos si pasará lo mismo con este biológico.

COMO TRATAR LA ECTASIA VASCULAR GÁSTRICA ANTRAL (GAVE) EN UNA ESCLERODERMIA. EFECTIVIDAD DEL TOCILIZUMAB

Stefano Rodolfi, Christopher P Denton, Voon H Ong, et al. *J Scleroderma Relat Disord* 2025 Jan 8:23971983241309570.

Se describe un caso de un hombre de 62 años, diagnosticado recientemente de esclerodermia difusa con anti RNA polimerasa positivo, artritis y una GAVE dependiente de transfusiones periódicas que había sido tratada mediante endoscopia con argón, con escasa eficacia. Tenía también hecha una capsuloendoscopia que mostraba múltiples sitios subsidiarios de sangrado en la zona distal del intestino delgado. Además como complicación el paciente tenía una historia de isquemia cardiaca, habiendo requerido 3 años antes un bypass y colocación de dos stent. Mantenía doble antiagregación con aspirina y clopidogrel y cada vez que se anemizaba tenía episodios de angor.

En la evaluación analítica tenía anemia con elevación de la PCR (14 mg/L) y esclerosis de la pie, por lo que se se comenzó inicialmente tratamiento con micofenolato 2 g/d. Se sometió a tres sesiones de ablación por radiofrecuencia para el GAVE, sin mejoría. En este momento, como la artritis estaba activa y la afectación de la piel iba progresando con el micofenolato, se inició tratamiento con tocilizumab (162 mg semanal). A las tres semanas de empezar el tratamiento, el Rodnan se estabilizó, no requirió más transfusiones de sangre, con mejoría de la cifra de hemoglobina. El paciente continuó con tocilizumab durante 6 años sin requerir más transfusiones ni procedimientos endoscópicos.

La GAVE es bastante frecuente en la esclerodermia con una frecuencia que varía desde 1% al

10.6%. Se asocia con la presencia de telangiectasias cutáneas, alteración de la capilaroscopia y anti-RNA polimerasa III positivo. El tratamiento depende la gravedad de la clínica. Se puede tratar con medidas de soporte, como hierro oral o iv, inhibidores de la bomba de protones, corrección de la coagulopatía si la hubiera, y evitar fármacos como los agentes antiplaquetarios y los AINES, además de transfusiones si precisara. El sangrado significativo o la anemia refractaria es subsidiario de tratamiento endoscópico. El tratamiento con argon suele ser el más efectivo y, sin embargo la recurrencia de la GAVE es del 50% al año. La ablación por radiofrecuencia se puede usar como tratamiento alternativo o como segunda línea con una tasa de éxito similar. La cirugía con antrectomía o gastrectomía se reserva para los pacientes con GAVE grave y resistente al tratamiento médico y endoscópico.

El papel de la inmunosupresión en esta patología es controvertido. La evidencia es limitada, hay publicaciones de casos y de pequeñas series, restringidas sólo a ciclofosfamida desde 2001.

El papel de la ILL-6 está bien establecido como mediador en la afectación de la piel y fibrosis pulmonar en la esclerodermia, sin embargo su papel en la vasculopatía y en especial en la vasculopatía gastrointestinal no está definido. Hay una cohorte publicada donde se ve que mejora la hiperlipemia y la función en endotelial en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Comentarios

Este es el primer caso que se publica tratado con tocilizumab, donde el tocilizumab llega a ser efectivo, y esperemos que no sea el último, en una patología con un impacto significativo, con alta morbilidad y mortalidad.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA GRAVITACIONAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Luisa Fernanda Servioli, Eugenia Isasi, Laura Pérez Garrido, et al. *Reumatol Clin.* 20(2024) 463-469.

Es un artículo original publicado On-line en la revista *Reumatología Clínica* en octubre de 2024. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, de una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica (ES) atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes de referencia de Montevideo (Uruguay). Llamó mi atención por tratarse de una de las pocas publicaciones sobre terapias alternativas aplicadas a las enfermedades autoinmunes (EA), que, por otro lado, al menos en mi experiencia, cada vez con más frecuencia son motivo de consulta por parte de los pacientes en la práctica diaria.

Los autores comienzan destacando el deterioro de la calidad de vida y la repercusión socioeconómica de la ES, además de la falta de tratamiento curativo. Continúan explicando brevemente en qué consiste la terapia gravitacional (TG). Básicamente es la exposición a la gravedad artificial a través de la centrifugación. El fundamento teórico de la TG es que el vector friccional generado hace de estímulo mecánico vascular, induciendo la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras, factores de crecimiento y citoquinas que mejorarían la disfunción endotelial microvascular de los pacientes con ES.

En el estudio de incluyeron 50 pacientes (96% mujeres, 98% raza blanca) mayores de 18 años (edad media 62±12 años) diagnosticados de ES según los criterios ACR/EULAR 2013 y sin solapamiento con otra EA, que fueron sometidos a TG (mínimo 10 sesiones) entre

abril 2013 y abril 2023. Se evaluaron la eficacia cutánea (variación en la escala de Rodnan modificada [mRSS] pre y post-TG; presencia/ausencia/mejoría de puffy fingers, esclerofactilia, pitting scars y telangiectasias), eficacia vascular (gravedad del fenómeno de Raynaud según la escala de Taylor-Pelmeur, número de úlceras digitales, lesiones necróticas, amputaciones, escala visual analógica del dolor) y la calidad de vida y capacidad funcional (escalas Cochin Hand Function Score y Mouth Handicap in Systemic Sclerosis, validadas en ES). La TG la realizaron los especialistas del Centro de Terapia Gravitacional de Montevideo, la duración promedio de las sesiones fue de 1h, se hacían 1-3 sesiones/semana hasta un total de 20 (mínimo 10 para poder ser incluidos en el estudio). En algunos casos se hicieron sesiones de mantenimiento y en todos se mantuvo su tratamiento farmacológico habitual. No hubo efectos adversos significativos (mareos o náuseas transitorias que con el entrenamiento del paciente mejoran).

La TG mejoró de forma significativa el compromiso cutáneo (puffy fingers y mRSS). El beneficio fue mayor cuantas más sesiones se realizaban y en aquellos pacientes con mayor puntuación en la escala mRSS (mejorando las zonas menos fibróticas), no tuvo relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, el perfil inmunológico o la extensión cutánea. Aparece de forma precoz (en las primeras 10 sesiones) y el tiempo que se tardó en cumplimentar las 20 sesiones recomendadas fue relativamente corto (4 meses aproximadamente).

Desde el punto de vista vascular, hubo mejoría del FR y de las úlceras digitales además de disminución del dolor isquémico (también el articular/muscular). Mejora igualmente la capacidad funcional.

Como consecuencia de todo esto, mejora la calidad de vida, el estado de ánimo y los trastornos del sueño.

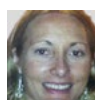
Comentarios

Aunque los resultados son alentadores hay que interpretarlos con mucha cautela por el pequeño tamaño muestral (inicialmente 50 pero para la valoración de la respuesta cutánea quedan reducidos a 25, pues 3 de los participantes se excluyeron por tratarse de una ES sine y 22 por falta de datos pre o post-TG); el diseño del estudio o la ausencia de grupo control (pacientes con ES que no reciben TG). Destacar también la falta de datos a largo plazos (los autores ya apuntan la posibilidad de que

algunos pacientes necesiten TG anual de mantenimiento) o la valoración del efecto del tratamiento farmacológico.

He de resaltar que algunos de los autores del artículo son socios y/o médicos del Centro de Terapia Gravitacional, además de los autores de los estudios previos a los que hace referencia en el artículo en cuestión. Por tanto, sería de especial interés confirmar los resultados de seguridad y eficacia de la TG con ensayos clínicos aleatorizados realizados por otros grupos de investigadores.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica Zamora Pasadas



Isabel Sánchez Berná



Nuria Navarrete Navarrete

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

EL EFECTO DEL TABAQUISMO EN EL DESARROLLO Y LA GRAVEDAD DEL SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Bandeira M, Fisher BA. CLIN EXP RHEUMATOL 2024 Dic;42(12):2346-2356. Doi: 10.55563/clinexprheumatol/efbdo3. PMID: 39699868.

El síndrome de Sjögren (SS) tiene una etiopatogenia poco conocida, condicionada por unos factores genéticos cada vez mejor defini-

dos pero con escasos avances entre los factores ambientales, cuyo estudio puede ser especialmente complejo por las manifestaciones subclínicas y graduales de la enfermedad, que suelen condicionar su retraso diagnóstico. Entre los factores ambientales asociados al SS se sabe que la dieta mediterránea disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad, así como que determinadas infecciones (virus del papiloma humano, virus de Epstein-Barr...) o el antecedente de amigdalectomía lo aumentan.

El tabaquismo es un factor de riesgo bien establecido en múltiples enfermedades, incluyendo inmunomediadas, entre las que destacan la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o el lupus eritematoso sistémico.

El tabaco tiene la capacidad de modular el sistema inmune por distintos mecanismos aún no bien conocidos: bloquea la inducción de interferón tipo 1; disminuye la quimiotaxis de los leucocitos; bloquea los procesos de diferenciación de linfocitos B en fases muy tempranas; disminuye los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG; desencadena una reacción inflamatoria con mayor liberación de sustancias destructoras de tejidos (especies reactivas de oxígeno, colagenasa, serina-proteasas y citocinas proinflamatorias); entre otros mecanismos peor caracterizados.

No existe una relación claramente establecida entre el tabaco y el SS, por lo que los autores plantean una revisión sistemática de la literatura. Los estudios disponibles con heterogéneos y, con frecuencia, con tamaños muestrales reducidos, lo que limita su validez externa. Para reforzar los resultados los autores realizan un análisis combinado de los estudios existentes empleando un modelo de efectos aleatorios, detectando claramente un menor riesgo de diagnóstico de SS entre los pacientes con tabaquismo activo. Por otra parte, aunque con resultados menos consistentes, parece que los pacientes exfumadores (sobre todo tras más de 5 años sin fumar) presentan mayor riesgo de SS. Pese a la hipótesis de que los pacientes con síndrome seco abandonen el tabaco con mayor frecuencia y de forma más precoz, no se ha detectado una asociación temporal clara entre el inicio de la sintomatología y el cese del consumo; además, existen resultados contradictorios sobre la influencia del tabaco en los síntomas de sequedad.

Respecto a los autoanticuerpos, se sabe que el tabaco se asocia a la positividad de anticuerpos anti-

péptido cíclico citrulinado, factor reumatoide y anticuerpos anti-DNA de doble cadena; sin embargo, existen resultados dispares al analizar su relación con anticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La.

Respecto a su influencia histopatológica, como hemos comentado anteriormente, el consumo de tabaco condiciona una disminución en la quimiotaxis de leucocitos, lo que conlleva una menor infiltración linfocítica periductal glandular y, con ello, una menor frecuencia de biopsias de glándula salival menor positivas para el diagnóstico del SS.

Comentarios

En conclusión, aún existen múltiples dudas sobre la relación entre el tabaco y el SS, siendo esencial la realización de estudios bien diseñados que confirmen los resultados obtenidos, así como conocer otros factores aún no bien aclarados, como puedan ser los efectos de las distintas cronologías (nunca fumador, exfumador pasado, exfumador reciente, o fumador activo), la influencia de la carga tabáquica y el tabaquismo pasivo.

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Huang W, Tian J, He J. Journal Of Central South University 2024 Feb 28;49(2):312-318. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230295. PMID: 38755728; PMCID: PMC11103060.

Según distintas investigaciones, hasta 1/3 de los pacientes con SSp se complican con osteoporosis (OP), sufren dolor lumbar, actividad limitada e incluso fracturas, lo que afecta a su calidad de vida. Además de la edad y el sexo, los factores de riesgo (FR) más comunes son: estado inflamatorio persistente, trastornos inmunológicos, alteración de la flora intestinal, niveles bajos de vitamina D,

dislipemia y sarcopenia. Además existen otros FR específicos del SSp que aumentan el riesgo de OP, ya sean comorbilidades del mismo o derivados del tratamiento. El SSp prevalece sobre todo en mujeres de mediana edad, que es precisamente el grupo de edad en el que se produce una rápida disminución de la masa ósea y un descenso en los niveles de estrógenos, lo que supone una reducción significativa de la sensibilidad ósea al estrés. Parece que la respuesta inflamatoria persistente puede estar relacionada con la aparición de OP en el SSp, por la activación anormal de las células T y la liberación de citocinas inflamatorias. Flora intestinal: Los pacientes con SSp tienen una biodiversidad reducida de la flora microbiana en la cavidad bucal, intestino y vagina. Los tipos de disbiosis en pacientes con SSp son, principalmente: Streptococcus, Enterobacter y Lactobacillus, que participan en el metabolismo óseo impulsando cambios en ácidos biliares, grasos y aminoácidos. Además la reducción de estrógenos también induce un desequilibrio de la flora intestinal. Sarcopenia: los pacientes con SSp pueden tener menor masa muscular por distintas causas: anomalías que reduzcan la ingesta (xerostomía, disfagia...), enfermedades asociadas (celiaquía)... Los músculos aumentan la densidad ósea y la resistencia ósea mediante la fuerza mecánica y además liberan mioquinas, que ayudan a remodelar los huesos. Vitamina D: afecta a la formación de hueso al regular el metabolismo mineral óseo y sus niveles están disminuidos en el SSp. Dislipemia: la incidencia de OP aumenta en personas con niveles elevados de triacilglicerol y colesterol. Acidosis tubular renal: se evidenció que la densidad mineral ósea disminuyó significativamente con la disminución del pH de la orina. También puede relacionarse con la reducción de la reabsorción de iones de calcio, lo que produce hipercalcemia e hipocalcemia, pro-

vocando hiperparatiroidismo secundario. **CBP**: los pacientes con CBP tienen niveles más bajos de densidad ósea posiblemente porque la proteína fijadora de vitamina D se reduce. Además, si hay colestasis importante, las vitaminas liposolubles no se absorben bien. **Enfermedad tiroidea autoinmune**: en el hipotiroidismo se produce una reducción de la resorción ósea de los osteoclastos y de la actividad de los osteoblastos, mientras que en el hipertiroidismo, la actividad

de osteoclastos es mucho mayor que la formación ósea. **Corticoides**: inhiben la formación y actividad de los osteoblastos lo que lleva a pérdida ósea. También pueden influir en la absorción y excreción del calcio. **MTX**: aumenta el número y actividad de los osteoclastos y disminuye el de los osteoblastos. **CFM**: puede inhibir la función ovárica, lo que conduce a insuficiencia ovárica prematura y menopausia temprana, acelerando el efecto protector de los estrógenos.

Comentarios

Se debe fortalecer la educación y orientación sanitaria para los pacientes, recomendando una dieta baja en grasas, aumento del ejercicio físico (sobre todo entrenamiento de fuerza) e intentar una adecuada exposición solar. Es fundamental realizar las pruebas pertinentes para una detección precoz de la OP, y pautar tratamiento temprano que mejore el metabolismo óseo y por tanto, la calidad de vida de los pacientes.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémica.
Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

AFECTACIÓN ARTICULAR SARCOIDEA, REVISIÓN SISTEMÁTICA

Yeung T, Grebowicz A, Nevskaya T, et al. *Rheumatology*, 2024, 63, 1803–1814.

Aunque la afectación articular está bien documentada, su frecuencia, varía mucho entre las diferentes series, condicionado si es evaluado en una clínica reumatológica o de medicina interna, dónde es más común que en clínicas de aparato respiratorio. El conocimiento actual se basa en pequeñas series de casos o revisiones. El objetivo de este estudio es realizar un metaanálisis y revisión sistémica para determinar la frecuencia de la afectación articular, su modo de presentación, patrón y curso clínico, así como el tratamiento realizado. Para ellos hicieron una búsqueda de los términos relacionados con afectación musculoesquelética hasta julio de 2022 de

todos los estudios observacionales originales con más de 20 pacientes en los que realizan cálculo de prevalencia, y en los estudios de más de 10 pacientes que evalúan las características clínicas y al menos también de 10 pacientes para evaluar el tratamiento efectuado. De las 2967 citas iniciales se quedan con 49 estudios que cumplen criterios de elegibilidad con un total de 8574 pacientes, con 33 estudios de prevalencia, 32 para evaluar las características clínicas y 32 para el tratamiento.

Aparece artritis en un 12% de los pacientes siendo en los pacientes con artritis sarcoidea la primera manifestación en el 50% de los pacientes. La prevalencia global de artritis es del 19%, con diferencia según la especialidad o geográfica (mayor en oeste asiático, menor en Norteamérica). La presencia de artralgias varía según los estudios, siendo mayor en la reportada por

cuestionarios, 52%, que en estudios observacionales o prospectivos, del 20%. La tendinopatía aparece entre un 3-8%.

La edad media de aparición es a los 40 años y predominio en mujeres (70%). La artritis aguda es mucho más frecuente, en un 78%, con una evolución de 1,5 a 2 meses. En el 50% de los casos son recurrentes, con dos crisis en 18% y 13% con tres o más brotes. La artritis sarcoidea crónica, con una duración mayor de 6 meses, aparece en un 21%. La duración media es de 5 años con casos hasta más de 15 años.

La presentación como oligo y poliartrosis son similares siendo infrecuente la monoartrosis (1%). El patrón de aparición es simétrico y aditivo, no migratorio. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son tobillos (80%), seguido de rodillas 57%, y en un tercio afectación de muñecas y articulaciones

de las manos. La artritis sarcoidea aguda aparece frecuentemente asociado a eritema nodoso en el 62%. El eritema nodoso también puede presentarse asociado a la artritis sarcoidea crónica (52%).

En el síndrome de Löfgren se asocia a una oligoartritis aguda autolimitada en la que aparece en la mayoría de los casos una oligoartritis de tobillos en el 90%, afectando en un cuarto de los pacientes rodillas y muñecas, siendo excepcional otras articulaciones. La afectación de tobillos cuando se ha evaluado por pruebas de imagen se caracteriza por afectación de los tejidos blandos periarticulares y tenosinovitis.

En la artritis sarcoidea crónica, aunque puede afectar cualquier articulación, predomina en tobillos, rodillas, muñecas en la mayoría de los pacientes, apareciendo en un tercio metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos y hombros.

En la mayoría de los pacientes con artritis sarcoidea no se asocia a cambios radiográficos y secuelas con menos del 10% de casos con erosiones, subluxación o reabsorción de falanges.

Los pacientes con artritis sarcoidea tienen con frecuencia afectación multiorgánica apareciendo en la mitad de los casos linfadenopatías hiliar, fiebre o eritema nodoso y en un cuarto adenopatías periféricas o enfermedad intersticial de pulmón. En general la afectación pulmonar es más leve y menos frecuentes en los pacientes con artritis sarcoidea, asociándose por ello a un mejor pronóstico. Una pequeña proporción de pacientes, 10-15%, asocian afectación hepática, esplénica, ocular, sistema nervioso o glándulas salivares.

El tratamiento usado con más frecuencia son antiinflamatorios no esteroideos, en un 68%, empleándose glucocorticoides (GC) en el 39%, con uso de fármacos modificadores de enfermedad (FAME), en el 22%, siendo metotrexato el más comúnmente empleado. Los antimaláricos se

emplean en el 13% y la colchicina en un 7%. El uso de biológicos es reportado en un reducido número de estudios. La evaluación de fármacos como GC y FAME es difícil de discriminar si se emplean por la afectación articular o afectación extraarticular concomitante, como por ejemplo parálisis facial.

Comentarios

A pesar de las limitaciones de este estudio, derivado de la gran heterogeneidad de los estudios, variabilidad geográfica, no siempre con confirmación histológica, la imprecisión a la hora de la definición de artritis, este estudio permite tener una idea global de la afectación articular en la sarcoidosis. En la introducción se hace referencias a otras manifestaciones musculoesqueléticas como dactilitis, afectación ósea y muscular, que posteriormente no ha sido evaluada. Aunque no difiere mucho de lo previamente descrito, se agradece que sigan apareciendo estudios clínicos como este.

FENOTIPOS DE SARCOIDOSIS EN ESPAÑA

Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, Martín-Varillas JL, Demetrio-Pablo R, Ferraz-Amaro I, Castañeda S, Blanco R. Clin Exp Rheumatol. 2024 Sep 9.

La sarcoidosis es un trastorno por la aparición de granulomas no caseificantes en uno o más órganos y tejidos; con predilección por afectación pulmonar y linfática, aunque puede manifestarse en cualquier órgano. Se caracteriza, dada la afectación de múltiples órganos con diferente gravedad y evolución por una gran heterogeneidad clínica. A parte de los síndromes relacionados con sarcoidosis aguda como el síndrome de Löfgren, artritis, eritema nodoso y adenopatíasiliares, o también el síndrome de Heerford (fiebre uveoparotídea) con tumefacción de glándula pa-

rótida, fiebre, uveítis y parálisis facial, no hay unos otros síndromes claramente establecidos en las formas subagudas o crónicas.

Este estudio busca establecer establecer fenotipos de sarcoidosis mediante el análisis multivariante en una cohorte de pacientes que permita el agrupamiento de los pacientes basados en 19 variables clínicas y demográficas con características homogéneas.

Es un estudio retrospectivo de los pacientes atendidos por sarcoidosis por las diferentes especialidades en un hospital de referencia (Marqués de Valdecilla) entre 1999 y 2019. Se incluyeron 342 pacientes, 51,8% mujeres, mayoría caucásicos (94,2%). La edad media en el diagnóstico fue de 47,7±15,1 años. El pulmón fue el órgano más afectado (88,3%) seguido de piel (34,2%), articulaciones (27,8%), ojos (17,8%) e hígado (9,6%). El número medio de órganos afectados fue de 2,0±1,0. La mayoría de los individuos fueron tratados con corticosteroides sistémicos (60,2%), se emplearon inmunosupresores (IS) en el 28%.

La agrupación jerárquica permitió identificar 5 grupos homogéneos:

1. Eritema nudoso y afectación articular (55, 16%)
2. Sarcoidosis extrapulmonar (diversa como hepática, esplénica, etc) (49, 14,3%)
3. Afectación ocular y/o neurológica; (83, 24%)
4. Adenopatíasiliares aislada; (17, 5%)
5. Enfermedad pulmonar parenquimatosa con disnea (138, 40,4%)

Excepto en el grupo 5, con predominio de varones, en el resto hubo predominio de mujeres, la edad fue más joven en el grupo 1 (44 años) y grupo 2 (46 años) y mayor en el grupo 2 (52 años). La afectación pulmonar predominó en todos los grupos, desde el 89% en grupo 1 (un 100% es estadio I de Scadding, un 100% en el grupo 2 (67% en estadio II). En el grupo solo estaba afectado al 55%.

En general fue más frecuente una evolución aguda, con un curso autolimitado principalmente en los grupo 1 y 4. El curso crónico, definido como la persistencia de síntomas más allá de 5 años o presencia de daño irreversible, fue más frecuente en el grupo 3 (31.3%) and 5 (32.6%) comparado con el grupo 1 (9.1%) y el (0%). En el grupo 5 es el que mostró un porcentaje más alto de daño irreversible (19.6%) comparado con el grupo 1 (3.6%) siendo 0 en grupo 4. En el grupo 3 y 5 fueron los que presentaron mayor gravedad y por consiguiente en los que se emplearon con más frecuencia inmunosupresores.

Comentarios

El agrupamiento de múltiples variables, unas clínicas, otras demográficas, implica ciertos riesgos. Aunque podamos encontrar concordancia en la evolución, necesidad de tratamiento, la afectación de dos órganos no necesariamente esto implica en su posible asociación patogénica. Este es el caso de la afectación ocular y del sistema nervioso central, que se han aparejado por necesidad de tratamiento inmunosupresor y curso crónico. Sin embargo nos podemos encontrar como una afectación tan característica como la cardíaca, con escasa representación en esta serie, solo en 5 pacientes, se incluyó 1 en el

grupo 2, de miscelánea y 4 en el grupo 5 con afectación pulmonar.

Se han intentado en numerosas ocasiones, tal como viene reflejado en el propio artículo, categorizar la sarcoidosis en diferentes fenotipos. Aunque en los diferentes grupos puedan encontrar ciertas similitudes que se repiten (afectación pulmonar, musculoesquelética o abdominal), siguen encontrando diferentes resultados, lo que refleja la naturaleza heterogénea de la enfermedad.

Actualmente sigue siendo más útil en la práctica clínica la categorización por afectación orgánica para establecer protocolos de seguimiento y tratamiento.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

TERAPIA CELULAR EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Fu Y, Feng C, Qin S, et al. *Front Immunol.* 2024;15:1503099. doi: 10.3389/fimmu.2024.1503099.

Este artículo presenta el uso de terapias celulares en el manejo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR), destacando enfoques como CAR-T cells, CAAR-T cells, células T reguladoras (Tregs), células madre mesenquimales (MSCs) y células madre hematopoyéticas (HSCs).

Células Treg. Tienen la capacidad de reducir la respuesta inmune y promover la reparación tisular. Su número y funcionalidad están alteradas en enfermedades autoinmunes. La proteína Fox P3 en horquilla (Foxp3) participa en la diferenciación, desarrollo y estabilización funcional de las células Treg. Por tanto, fluctuaciones en Foxp3 pueden alterar la funcionalidad de las células Treg. Se han descrito 13 mutaciones para el gen Foxp3 y algunas de ellas pueden desestabilizar el mRNA, lo que produce en una reducción de niveles de la proteína Foxp3. Esto puede derivar en desorde-

nes autoinmunes como diabetes, linfadenopatías o tormenta de citoquinas. El potencial terapéutico de Foxp3+Tregs se ha estudiado en modelos preclínicos como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), diabetes mellitus tipo 1 (DM-1), LES, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y EM. Actualmente, se están realizando más de 50 estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad en trasplante de hígado o riñón, LES, EII, hepatitis autoinmune, asma, alergias y formas atípicas de páncreo. La infusión de células Treg ha demostrado un perfil de seguridad favorable. La IL-2 promueve la ex-

pansión de Células Treg ya que regula la ruta de señalización STAT5 y potencia Foxp3. Por tanto, análogos de IL2 representan una potencial estrategia de tratamiento. En varios ensayos fase I/II se han estudiado dosis bajas de IL-2 y se ha visto que potencian la expansión de células Treg en patologías como LES, DM1. Las limitaciones de esta terapia son su corta semivida y la necesidad de administraciones repetidas así como las potenciales respuestas inmunes antifármaco.

Células mesenquimatosas pluripotenciales (MSCs). Participan en la hematopoyesis y diferenciación de varias células como osteoblastos, condrocitos y adipocitos. Tienen un papel fundamental en la formación de células T de memoria y células B en la médula ósea, al interactuar con distintos leucocitos tienen la capacidad de modular la respuesta inmune en una inflamación crónica. Los MSCs se han utilizado en la EICH, enfermedad de Crohn (EC), EM, LES refractario y esclerosis sistémica (ES). El 25% de los ensayos clínicos que se están realizando con MSCs, tienen su foco en enfermedades autoinmunes (EII, EM, DM1o LES), aunque la mayoría están en fases tempranas. En varios estudios en pacientes con AR, los MSCs redujeron la actividad y la necesidad de medicación de rescate. En pacientes con LES, se redujo la proteinuria junto con niveles de C3 más elevados. No hubo reacciones adversas significativas en ningún estudio. En pacientes con EM, se consiguió una mayor supervivencia libre de progresión y una reducción total del número de brotes, sin registrarse reacciones adversas graves.

Células madre hematopoyéticas (HSCs). Tienen propiedades inmunomoduladoras capaces de repoblar el sistema inmune, reduciendo el número de linfocitos autorreactivos y secretando citoquinas como TGF- β e IL-10. Además, se pueden diferenciar a Treg. Basándose en estas funciones, el trasplante de HSCs (HSCT) se utiliza en desórdenes hematológicos

malignos, otros procesos oncológicos o inmunodeficiencias severas. Esta terapia permite la posibilidad de remisiones a largo plazo. El HSCT se ha realizado en más de 300 pacientes con LES y ha mejorado su pronóstico reduciendo la necesidad de tratamiento inmunosupresor. También se ha realizado en pacientes con EM favoreciendo la recuperación de funciones neurológicas e interrumpiendo la progresión de la enfermedad. En pacientes con RA ha conseguido remisión de la enfermedad a largo plazo. Algunas de las limitaciones de esta terapia son la EICH, riesgo de infecciones, toxicidad del régimen de acondicionamiento, fallo del injerto o complicaciones a largo plazo.

Células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). Las células T tienen la capacidad de infiltrarse en tejidos y unirse con gran afinidad a antígenos específicos. También tienen una vida larga y pueden desarrollar poblaciones de memoria. Las células CAR-T han demostrado un gran potencial en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a su capacidad de eliminar células inmunitarias activadas. Se han realizado estudios preclínicos en EM, DM1, EII, LES y pénfigo vulgar. Se han desarrollado células CAR-Treg que se unen al antígeno carcinoembrionario (CEA) para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU), consiguiendo una mejora de los síntomas de la enfermedad. Resultados similares se han observado en EM y rechazo de trasplantes. La expresión de CAR, no solo mejora la eficacia de las células Treg, sino que aumenta su especificidad. Estas células persisten durante toda la vida. Las terapias con células CAR-T utilizan lentivirus o γ -retrovirus como vector para introducir modificaciones genéticas permanentes en las células T. Esto tiene riesgo potencial de genotoxicidad y supone un reto regulatorio. Una alternativa es utilizar mRNA como vector, produciendo una expresión de CARs por un tiempo limitado. Se han

realizado estudios fase Ib/2a con células CAR-T basadas en mRNA en miastenia gravis y se consiguió una disminución duradera de los síntomas, con buena tolerancia. El síndrome de liberación de citoquinas es uno de los efectos adversos más preocupantes. Casos moderados pueden presentar fiebre, dolor de cabeza, artralgias o mialgia. En casos graves pueden producir hipotensión y tormenta de citoquinas. Otros efectos adversos son el síndrome de neurotoxicidad en el que puede aparecer dificultad en el habla o en la escritura, dolor de cabeza, confusión, espasmos o alteraciones en el comportamiento.

Células T con receptores quiméricos de autoanticuerpos (CAAR-T). En ocasiones las células CAR-T pueden producir una depleción de todas las células B por semanas o meses, por lo que el paciente queda inmunocomprometido durante ese periodo. Para evitar este efecto los CAAR se dirigen específicamente a subconjuntos de células B patógenas. Las células CAAR-T expresan autoantígenos extracelulares reconocidos por el receptor de células B. Un modelo preclínico de ratón sugiere que las células CAAR-T que expresan Desmogleína 3 pueden ser efectivas en el tratamiento de pénfigo vulgar. También se ha estudiado en la encefalitis anti receptor NMDA en un modelo de ratón donde las células CAAR-T reconocen y eliminan las células B productoras de anticuerpos anti receptor NMDA. El desarrollo de esta terapia está limitada a enfermedades causadas por un único anticuerpo producido por células B.

Células CAR-NK. Se trata de células NK modificadas genéticamente para expresar CAR. Su principal ventaja es que no son necesarios los antígenos del propio paciente. Se estudió su uso en un modelo de LES en ratones, los cuales mejoraron la esplenomegalia y redujeron el número de células PD-1+CD4+. En otros estudios clínicos fase 1/2, en pacientes con neoplasias de células B CD19+, se vio que ninguno de ellos desarro-

lló neurotoxicidad ni EICH y solo un paciente desarrolló el síndrome de liberación de citoquinas en grado I.

Proteína 9 asociada a CRISPR (CRISPR-cas9). Con la edición de genes CRISPR se consigue el bloqueo de genes, modulación endógena de la expresión de genes y la replicación de alteraciones genómicas asociadas al cáncer. Esta técnica ha demostrado un potencial efecto terapéutico en enfermedades autoinmunes como AR, LES, EM, DM1 y psoriasis. Además, se está estudiando su uso para la edición de células CAR-T ya que, bloqueando algunos genes se consigue eliminar la EICH.

Por último, la tecnología de una **quimera dirigida a la proteólisis (PROTAC)** aprovecha el sistema de ubiquitinación del proteasoma para conseguir la degradación de proteínas específicas. Esto se ha estudiado con la Tirosin-kinasa de Bruton, donde esta tecnología ha

mostrado resultados prometedores en modelos con ratones. A diferencia de los tratamientos actuales, con la tecnología PROTAC se consigue una mayor selectividad.

Comentarios

El presente trabajo hace una revisión exhaustiva y detallada sobre la eficacia y los mecanismos de acción de las terapias celulares, con énfasis en la reprogramación del sistema inmunológico dentro del área de las enfermedades autoinmunes como LES, la EM y la AR. A pesar de todas las estrategias en estudio, aún no se ha autorizado ninguna terapia celular para enfermedades autoinmunes, y muy pocos ensayos han conseguido progresar de fases 1 o 2. A pesar de su potencial, la terapia celular presenta desafíos de seguridad como por ejemplo la aparición de posibles efectos adversos como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) o la toxicidad neu-

rológica, que han sido reportados en terapias CAR-T en el ámbito de la onco/hematología. Otros aspectos a tener en cuenta son el posible elevado coste de estas terapias que puede limitar su accesibilidad, por lo que sería razonable realizar una evaluación económica detallada sobre su viabilidad en sistemas de salud pública en futuras investigaciones. Además, el uso de terapias celulares, especialmente aquellas derivadas de células madre o con edición genética (CRISPR-Cas9), puede plantear dilemas éticos que debemos tener en cuenta. Por último, su reciente utilización no nos permite conocer su eficacia y seguridad a largo plazo concepto que es muy importante en enfermedades autoinmunes crónicas que comprometen la calidad de vida de estos pacientes. Necesitamos nuevos estudios más robustos y con datos a largo plazo para poder evaluar el valor de estas terapias.

DIGESTIVO



Beatriz
Zúñiga de Mora
Figueroa



Javier
García
Verdejo



María del Pilar
Martínez
Tirado

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario
San Cecilio, Granada

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA SOBRE EL USO DE LA TELEMEDICINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Mariam Aguas Perisa, Javier del Hoyo Francisco, Pilar Nos Mateua, et al Gastroenterología y Hepatología, 2024, 502320, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.502320>.

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por tener un curso crónico y recurrente lo que conduce a la discapacidad, bajo rendimiento educativo y laboral con afectación de las actividades sociales, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de los costes sanitarios. Requiere un tratamiento y seguimiento continuado para intentar reducir el daño estructural y las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, el control tradicional con visitas presenciales habitualmente muestra dificultades para

adaptarse a la evolución particular de la enfermedad y el estilo de vida de cada paciente. Con la finalidad de aportar soluciones a esta demanda, las tecnologías de la información y la comunicación se han utilizado para proporcionar servicios de salud a distancia, lo que se conoce como telemedicina. En este documento un grupo de expertos, especialistas en gastroenterología, farmacia, informática y medicina legal, han participado en la elaboración de recomendaciones.

Teleconsulta: La teleconsulta se considera una herramienta fundamental para la atención médica a distancia que permite la comunicación entre profesionales de la salud o entre estos y los pacientes (telefónica, videollamada o correo electrónico). La consulta telefónica o videollamada debe evitarse en las primeras visitas, en presencia de enfermedad perianal activa, brotes graves, o en periodo posoperatorio inmediato donde se requiere una valoración clínica presencial detallada. Tampoco es recomendable cuando se requiera de cambios de tratamiento, en pacientes poco adherentes o con problemas de comprensión o audición. En general, el objetivo del correo electrónico es ofrecer una forma ágil de contacto con la unidad en determinadas situaciones: dudas puntuales sobre el tratamiento, contacto inicial tras la aparición de síntomas, la resolución de dudas administrativas...

Telemonitorización: Se aconseja implementar tecnologías que permitan el seguimiento remoto

de los pacientes, incluyendo dispositivos para medir síntomas relacionados con la actividad de la enfermedad y biomarcadores como la calprotectina, de manera que los profesionales puedan hacer ajustes terapéuticos sin que los pacientes necesiten desplazarse a consulta. Este seguimiento continuo también favorece la autogestión por parte de los pacientes, promoviendo su participación activa en el control de la enfermedad.

Teleducación: La teleducación se refiere al uso de plataformas digitales y aplicaciones móviles para proporcionar a los pacientes información relevante y actualizada sobre su enfermedad, los tratamientos disponibles y cómo llevar una vida saludable. Esto mejora la adherencia al tratamiento, promueve la autogestión de la enfermedad y mejora la comprensión sobre su patología.

Telefarmacia: La telefarmacia permite a los farmacéuticos ofrecer consultas virtuales, realizando un seguimiento del cumplimiento

terapéutico, resolviendo dudas sobre la medicación y proporcionando información sobre posibles efectos secundarios y la correcta administración de los fármacos.

Aspectos legales y deontológicos: El documento destaca la necesidad de garantizar la protección de datos personales y la confidencialidad de la información médica, cumpliendo con las normativas vigentes y los principios deontológicos que rigen la relación médico-paciente.

Aspectos técnicos: Se enfatiza la importancia de utilizar plataformas tecnológicas seguras y compatibles con las historias clínicas electrónicas, asegurando la interoperabilidad y la protección de datos.

Comentarios

Estas recomendaciones nos pueden guiar en la implementación de la telemedicina en enfermedades crónicas, no sólo para optimizar los recursos sino para aportar al paciente una atención más personalizada, accesible y efectiva.

DERMATOLOGÍA



David
Moyano
Bueno



Francisco
De la Torre
Gomar



Ricardo
Ruiz
Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

PATRONES EN DERMATOMIOSITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Kunze Yu, Tianxiang Wang, Dadao An, et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Volume 67, August 2024, 152478.

La dermatomiositis inducida por fármacos (DMIF) es una variante rara de dermatomiositis (DM) caracterizada por debilidad muscular proximal y erupciones cutáneas, relacionada con medicamentos como inhibidores de puntos de

control inmunitario (ICIs), inhibidores del TNF- α y agentes tradicionales como estatinas e hidroxiurea. Este estudio analizó 69 casos documentados, clasificando los agentes en biológicos (33 casos) y tradicionales (36 casos). Se obser-

varon patrones específicos según el agente causal: ICIs (asociados a malignidades preexistentes, con alta incidencia de anticuerpos TIF1- γ y presentación temprana de síntomas tras el inicio del tratamiento), inhibidores del TNF- α (frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunes previas, con síntomas más graduales) y fármacos tradicionales como estatinas o hidroxiurea (caracterizados por latencias variables).

El manejo incluyó la retirada del fármaco y el uso de inmunosupresores como esteroides y metotrexato. Los autores destacan la importancia de un abordaje multidisciplinar y de biomarcadores como TIF1- γ para identificar complicaciones relacionadas con malignidades.

Comentarios

El avance en el desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años ha contribuido al incremento de casos de dermatomiositis inducida por fármacos (DMIF). Esta revisión destaca la importancia clínica de distinguirla de la DM primaria, lo que permite optimizar el enfoque terapéutico y minimizar complicaciones en una condición que presenta desafíos adicionales en su manejo.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IL-2 EN DOSIS BAJAS PARA EL TRATAMIENTO DEL PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Wang Y, Zhang Y, Li L, et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2024.

El penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a personas de edad avanzada y se caracteriza por presentar ampollas subepidérmicas y prurito severo. Este

estudio evaluó la eficacia de la interleucina 2 (IL-2) en dosis bajas, una terapia innovadora enfocada en aumentar las células T reguladoras (Tregs) con el objetivo de suprimir respuestas inmunes aberrantes. En él se incluyeron 43 pacientes con PA moderado a severo. Un grupo recibió tratamiento con IL-2 subcutánea a días alternos junto a corticoesteroides mientras que el otro recibió corticoesteroides junto a inmunosupresores. Se obtuvo una mejora significativa en la reducción de ampollas y prurito (precisando de menos días y menor cantidad de corticoesteroides necesaria para el control de la enfermedad). Además, el tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos mínimos que incluyeron reacciones locales transitorias en el sitio de inyección. El estudio también encontró que la eficacia del tratamiento era particularmente notable en aquellos pacientes con una proporción inicial más elevada de linfocitos T citotóxicos.

Comentarios

Este estudio aporta nuevas perspectivas para el tratamiento del penfigoide ampoloso, una enfermedad caracterizada por la frecuente presencia de múltiples comorbilidades en los pacientes y para la cual las opciones terapéuticas disponibles siguen siendo limitadas en términos de eficacia y seguridad. La IL-2 se presenta como una alternativa prometedora que podría satisfacer estas necesidades. No obstante, es esencial llevar a cabo estudios adicionales con una mayor muestra de pacientes para confirmar estos resultados, determinar con precisión su impacto clínico y establecer los protocolos óptimos en cuanto a dosificación y duración del tratamiento.

EFICACIA DE ANIFROLUMAB EN LA ALOPECIA REFRACTARIA ASOCIADA A LUPUS DISCOIDE

Azuma N, Natsuaki M, Hashimoto N, et al. *Modern Rheumatology Case Reports*, 2024.

Este artículo describe el caso de una paciente japonesa de 27 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y una alopecia cicatricial severa asociada a lupus discoide (DEL). La paciente había recibido múltiples tratamientos a lo largo de ocho años, incluyendo glucocorticoides sistémicos, metotrexato, micofenolato de mofetil, y belimumab, sin lograr una respuesta adecuada sin conseguir control de la clínica. Tras el inicio de tratamiento con anifrolumab (anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de interferón tipo I), la paciente presentó un cambio significativo en la evolución de la enfermedad. A los tres meses de iniciado el tratamiento, mostró una reducción notable en la caída del cabello. Cinco meses después, se observó una repoblación capilar extensa en áreas que previamente presentaban patrón de alopecia cicatricial, indicando una recuperación visible del daño cutáneo. Más allá de la mejora en la alopecia, la terapia con anifrolumab también tuvo un impacto positivo en otros aspectos clínicos de la enfermedad con disminución de la actividad inflamatoria en las lesiones cutáneas del lupus discoide, así como un incremento en los niveles séricos de complemento.

Comentarios

Anifrolumab demuestra ser una opción prometedora para el tratamiento de lupus discoide refractario. Esto puede representar un avance significativo en el tratamiento de manifestaciones de difícil tratamiento como la alopecia lúpica. Será necesario contar con más estudios que permitan explorar a fondo su verdadero potencial en esta entidad.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

INFLIXIMAB VS. CICLOFOSFAMIDA PARA EL BEHÇET GRAVE. UN ENSAYO COMPARATIVO.

Saadoun D, Maalouf G, Vieira M, et al. NEJM Evid. 2024 Nov;3(11). doi: 10.1056/EVIDoA2300354.

El compromiso vascular y neurológico son las principales causas de mortalidad y morbilidad en la enfermedad de Behçet (EB). Ambos grupos de manifestaciones, en todas sus presentaciones, conforman lo que se ha denominado Behçet grave, un escenario que precisa un esquema terapéutico agresivo, basado en la administración de ciclofosfamida y corticoides y, más recientemente, de inhibidores del TNF α . Tratándose de una enfermedad recurrente, sobre todo en sus formas vasculares, preocupa la toxicidad que pueda derivarse del uso prolongado y reiterado de corticoides y ciclofosfamida, algo que ha puesto el foco de atención en los anti-TNF α , planteando su uso más temprano en el Behçet grave. Este estudio, a través de un ensayo controlado aleatorizado y multicéntrico, se centra en evaluar si infliximab es más seguro y efectivo que ciclofosfamida como terapia de inducción en la EB grave, específicamente en pacientes con afectación vascular o del sistema nervioso central.

Con la participación de 21 centros franceses, pertenecientes a la red francesa de Enfermedad de Behçet, se seleccionaron, entre 2018 y 2021, 52 pacientes con Be-

hçet grave (edad media 39,4 años, 57,7% varones), de los cuales 37 tenían afectación vascular (con predominio trombosis venosa profunda, 40,4%) y 15 neurológica (con predominio de cefalea, 28,8%). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir infliximab (5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18) o ciclofosfamida (0,7 g/m² intravenosa en las semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 20, con una dosis máxima de 1,2 g/infusión), con un mismo régimen de corticoides (prednisona oral 1 mg/kg/día o equivalente, máximo 80 mg/día). Se estableció un objetivo primario y varios secundarios más específicos basados en datos exploratorios y de laboratorio. Complementaron el análisis con un modelo beta-binomial para calcular la probabilidad de que la tasa de respuesta completa a la semana 22 fuera superior al 70% en cada grupo de tratamiento.

El resultado primario (remisión clínica, biológica y radiológica en la semana 22 con prednisona diaria a menos de 0,1 mg/kg/día) se observó en 22 de 27 pacientes (81%) del grupo de infliximab, y en 14 de 25 pacientes (56%) del grupo de ciclofosfamida (diferencia estimada, 29,8 puntos porcentuales; intervalo de credibilidad [IC] del 95%, 6,6 a 51,7). Aplicando un modelo beta-binomial, la probabilidad posterior de que al menos el 70% de los individuos tratados lograran una respuesta completa en la semana 22 fue del 97,4% para infliximab y del 6,0% para ciclofosfamida.

Infliximab también se asoció con un mayor beneficio que ciclofosfamida en algunos de los resultados secundarios: tasas más bajas de recaídas (4% vs 16%), mayor tasa de respuesta completa en la semana 22 en el grupo de vasculo-Behçet (94% vs 56%) y de neuro-Behçet (71% vs 57%) analizados por separado, y, además, niveles más bajos de proteína C reactiva en la semana 22 que el grupo de ciclofosfamida (4+/- 5,4 vs 9,4 +/- 12,3).

Los efectos secundarios fueron, además, menores en el grupo de infliximab (8 de 27 pacientes; el 29,6%) que en el de ciclofosfamida (16 de 25; el 64%), con una diferencia estimada de -32,3 puntos porcentuales (IC del 95%, -55,2 a -6,6).

Los autores concluyen que este ensayo proporciona evidencia de superioridad de infliximab sobre ciclofosfamida en la inducción de la remisión del Behçet grave (vascular y neurológico), con una respuesta completa lograda en el 81% de los pacientes que recibieron infliximab frente al 56% de los que recibieron ciclofosfamida.

Comentarios

Es difícil dar recomendaciones de tratamiento fiables en la EB debido a su heterogeneidad y a su baja prevalencia, especialmente en lo que respecta al compromiso vascular y neurológico. Hablamos de un escenario de elevada mortalidad y riesgo de daño orgánico irreversible, que requiere un enfoque

terapéutico agresivo, y donde ciclofosfamida e infliximab, son los dos fármacos indistintamente propuestos en las directrices actuales. Es de destacar la evidencia escasa pero creciente, procedente de estudios retrospectivos, de la eficacia de infliximab en este subgrupo de pacientes y la existencia de datos de vida real que describen la tendencia al alza de priorizar infliximab sobre ciclofosfamida por el temor a la toxicidad de esta última. Este ensayo aborda una asignatura pendiente en un área donde las decisiones están basadas en datos de bajo nivel de evidencia y ofrece una base sólida para defender el uso de infliximab como primera opción en el Behçet grave, no sólo por motivos de seguridad, sino también por superioridad en eficacia a ciclofosfamida.

CRIBADO VASCULAR EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. ¿ES NECESARIO? ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS?

Direskeneli H, Abacar KY, Alibaz-Oner F. *Int J Rheum Dis.* 2024 Dec;27(12):e15435. doi: 10.1111/1756-185X.15435.

Cuando la enfermedad de Behçet debuta con manifestaciones de órgano principal en ausencia de aftas orales y úlceras genitales, que son el sello distintivo de la enfermedad, el diagnóstico puede llegar a retrasarse privando al paciente de una intervención oportuna. En el caso particular de la afectación vascular, cuya prevalencia en el Behçet alcanza del 15% al 50% según las series, se ha visto que el primer evento vascular puede suceder antes que las manifestaciones mucocutáneas. De ahí que, recuerdan en este documento, sea clave el tener un índice de sospecha en determinadas situaciones. Un paciente diagnosticado de trombosis venosa profunda (TVP) sin factores de riesgo clásicos, debería levantar la sospecha de vasculo-Behçet cuando

es varón y joven. Aquí, la evaluación del grosor de la pared de la vena femoral mediante eco Doppler, un parámetro que se ha venido relacionando con la actividad de la EB, podría ayudar a centrar el diagnóstico en ausencia de otros datos comunes de la enfermedad y dar pistas sobre las posibilidades de recidiva. Este es el argumento de partida de los autores de esta interesante editorial para debatir la oportunidad de usar herramientas que permitan detectar actividad vascular subclínica en pacientes con Behçet que hayan sufrido en algún momento un evento vascular o en aquellos que presentan una respuesta inflamatoria inexplicada.

La primera cuestión a tratar, el cribado de la enfermedad vascular en pacientes asintomáticos con EB, es un tema que aún no se ha estudiado a fondo, pero tiene todo el sentido desde que sabemos que los pacientes asintomáticos tienden a tener una enfermedad menos grave que aquellos con síntomas. Ponen como ejemplo el síndrome de Budd Chiari, cuyo pronóstico es mejor cuando se detecta en estado asintomático, al cribar pacientes que han sufrido trombosis en otra localización, que cuando se busca guiado por síntomas (Seyahi 2014. Akyol 2022). Por ello, los autores plantean cribar la trombosis hepática mediante eco Doppler abdominal, en todos aquellos pacientes que han sufrido cualquier evento vascular por EB. No se recomienda, sin embargo, la evaluación sistemática de la enfermedad arterial por su baja frecuencia, aunque la guía EULAR sugiere descartar aneurismas pulmonares cuando se planea anticoagulación en la trombosis venosa. En general, dejan abierta la posibilidad de realizar vigilancia estrecha con cribado vascular ante el más mínimo síntoma a aquel subgrupo de pacientes jóvenes con Behçet mucocutáneo grave.

La segunda cuestión que se plantea es si es oportuno buscar lesión vascular en el abordaje de un paciente con EB que presenta fiebre y aumento de reactantes de

fase aguda, es decir, una respuesta inflamatoria sistémica inexplicable. En el caso de la proteína C reactiva, hay estudios que relacionan su elevación con la afectación cutánea nodular y articular, identificándose, además, en algún trabajo, como el mejor predictor para la enfermedad vascular en el Behçet (Ocak 2024). Por ello, cuando se descartan causas obvias como la infección y no hay lesiones cutáneas nodulares ni artritis, cualquier paciente con Behçet (especialmente joven) que tenga fiebre y/o PCR o VSG persistentemente elevados, es razonable someterlo a exploraciones que permitan detectar enfermedad vascular oculta.

Los autores concluyen que el cribado vascular en pacientes asintomáticos es factible y oportuno en determinadas circunstancias como parte de una estrategia proactiva en la EB, ya que podría ayudar a prevenir complicaciones vasculares graves y a manejar la enfermedad de una manera más temprana y acertada.

Comentarios

En esta ocasión hemos querido seleccionar una editorial porque aborda y hace una reflexión sobre un tema que es interesante a la par de difícil en la EB y para el que no hay recomendaciones concretas. Aunque el Behçet es una enfermedad infrecuente, sus manifestaciones vasculares alcanzan una prevalencia nada despreciable y una mortalidad lo suficientemente alta como para generar preocupación. Preocupación, por ejemplo, cuando pensamos que nuestro paciente pueda tener un debut vascular “incompleto” porque no tiene otras manifestaciones clínicas que nos permitan dar un diagnóstico firme de Behçet. La edad joven, el sexo masculino y, sobre todo, un curso recurrente debería hacernos plantear este escenario. Aquí, mencionan los autores, el aumento de grosor de la pared venosa medido por eco Doppler con unos puntos de corte $\geq 0,5$ mm, está emergiendo como una herramienta de

búsqueda de actividad subclínica, aunque necesita una mayor investigación. Lo cierto es que, mientras se perfeccionan esta y otras herramientas que ayuden a “predecir” eventos vasculares en la EB, ser proactivos en pacientes que sufran un evento vascular buscando

lesiones sincrónicas en otras localizaciones es una opción razonable para intervenir de forma temprana. Es de rigor mencionar, sin embargo, que los autores de este trabajo, como ellos mismos apuntan, pertenecen a un Centro experto de un país con alta prevalencia en

Behcet, donde la actitud proactiva en la búsqueda de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones tiene todo el sentido. Aun así, es de notable interés tomar nota de sus reflexiones y aplicarlas en la medida de lo posible en nuestra práctica clínica diaria.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

ENDOCRINO: UN SISTEMA OLVIDADO EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Hasbani G, Uthman I. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15253. doi: 10.1111/1756-185X.15253.

Las enfermedades endocrinas autoinmunes se asocian con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes, ya sean sistémicas o de afectación predominante de un órgano. Sin embargo, en esta potencial interrelación, en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) no es frecuente poner el foco en la afectación endocrina o tratar de establecer la naturaleza de la asociación. Esta relación varía entre los diferentes sistemas endocrinos dependiendo de mecanismos o factores moleculares y genéticos particulares. Por ejemplo, existe una similitud entre epítomos (determinantes antigénicos) de los receptores de TSH y la $\beta 2$ glicoproteína. En otro sentido, los genes del sistema HLA podrían tener un

papel en el desarrollo de manifestaciones endocrinas en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Por ejemplo, los antígenos HLA DR4 y DR7 podrían predisponer a los pacientes con enfermedad de Graves y elevados títulos de AAF a desarrollar un SAF.

Comentarios

Hipófisis

Hipófisis posterior

Los AAF podrían estar indirectamente relacionados con los receptores de oxitocina. La activación del trofoblasto por los AAF causa estrés oxidativo y lipoperoxidación, que conduce a la producción por el trofoblasto de citoquinas proinflamatorias que aumentan la expresión de los receptores de la prostaglandina F2-alfa y de la oxitocina, así como una elevada producción de prostaglandinas mediada por la ciclooxigenasa. Todo ello conduce a la maduración cervical y al desarrollo de contracciones uterinas que llevarían a la inducción del parto o a la muerte fetal.

Existen evidencias que sugieren que la prolactina tiene un papel en la patogenia del SAF. La prolactina puede contribuir tanto a las pérdidas gestacionales precoces o tardías, como al retraso del crecimiento intrauterino. La prolactina estimula la producción de inmunoglobulinas, entre ellas algunas con actividad de anticuerpo frente a cardiolipina y a $\beta 2$ glicoproteína. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se ha observado elevación de niveles de prolactina en pacientes portadores de anticoagulante lúpico. En sentido contrario, se ha señalado en pacientes con SAF una relación inversa entre la elevación de los niveles plasmáticos de la hormona y el desarrollo de artralgias, trombosis venosa o hipertensión pulmonar.

Hipófisis anterior

Los niveles plasmáticos de FSH y de LH son similares en pacientes con o sin AAF o SAF. En relación con la función tiroidea, se ha sugerido la existencia de un mimetismo

entre epítomos de los receptores de TSH y ciertas glicoproteínas, como la $\beta 2$ glicoproteína, lo que llevaría a una posible asociación en el SAF o los AAF y los anticuerpos antitiroideos o las enfermedades tiroideas autoinmunes (ver más adelante).

La secreción de ACTH se afecta de modo indirecto en pacientes con insuficiencia adrenal asociada al SAF. No obstante, se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal secundaria en pacientes con panhipopituitarismo.

Pacientes con acromegalia muestran niveles elevados de fibrinógeno y de actividad antitrombina y de la función plaquetaria que indican una tendencia a hipercoagulabilidad y a agregabilidad plaquetaria. Sin embargo, no hay se ha descrito una clara asociación entre la deficiencia o el exceso de GH y la presencia de AAF o de SAF.

Glándula tiroides

Se ha descrito ampliamente la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune o la presencia de anticuerpos antitiroideos y diferentes enfermedades sistémicas autoinmunes. Se ha sugerido la contribución de los AAF en la enfermedad tiroidea. Por ejemplo, la positividad de AAF en pacientes con enfermedad de Graves es del 12%-43%; en la tiroiditis de Hashimoto es del 21%. La contribución de los AAF a estas enfermedades tiroideas es desconocida, siendo habitual que estos pacientes no muestren o desarrollen complicaciones del SAF.

En pacientes con SAF se ha observado la presencia de anticuerpos antitiroideos en un 18%-27%. Por el contrario, pacientes con SAF han mostrado una positividad de anticuerpos antiperoxidasa (TPO) y del receptor de TSH similar a la población general. Se ha señalado, sin embargo, en pacientes con SAF y anticuerpos antitiroideos una mayor tendencia al desarrollo de enfermedad vascular isquémica.

Ya se ha señalado la semejanza entre epítomos de los receptores de TSH y la $\beta 2$ -glicoproteína, que podría en algunos casos favorecer

el desarrollo de una enfermedad tiroidea. No se ha descrito asociación entre la presencia del anticoagulante lúpico y de enfermedad tiroidea de base inmune.

La disfunción tiroidea se ha asociado a pérdidas gestacionales recurrentes, una manifestación cardinal en el SAF. Sin embargo, no se ha observado que la positividad de los AAF contribuya de un modo definitivo a la morbilidad obstétrica.

Se necesitan más datos que clarifiquen si los pacientes con SAF tienen una mayor tendencia a desarrollar hiper o hipotiroidismo, cuál es el significado clínico de los anticuerpos antitiroideos en pacientes con SAF y si la presencia de AAF en pacientes con enfermedades tiroideas de base inmune aumentan el riesgo de desarrollo de manifestaciones clínicas del SAF.

Páncreas

La afectación del páncreas en el SAF está pobremente estudiada y los casos aislados referidos en la bibliografía se han relacionado con daño vascular, coagulación intravascular diseminada, afectación del conducto pancreático o con una pancreatitis autoinmune. Se ha sugerido que la pancreatitis descrita en pacientes con SAF es consecuencia de una trombosis arterial y, en algunos casos, de microangiopatía trombótica asociada a un SAF catastrófico, que puede conducir al desarrollo de una pancreatitis aguda necrotizante. También se ha descrito en pacientes con SAF una pancreatitis crónica con pseudquistes atribuida a la persistencia de trombos en la porta y la vena esplénica. Muy raramente, se ha descrito pancreatitis asociada a lesión ductal, como una neoplasia mucinosa papilar intraductal, en pacientes con SAF catastrófico. Por último, el SAF podría causar una pancreatitis de origen autoinmune antes que trombótico.

La relación entre la diabetes y el SAF podría residir, en una fase precoz, en el hecho de que los AAF pueden deteriorar las propiedades tromborresistentes del en-

dotelio vascular, que llevarían a la patogenia y/o la progresión de las complicaciones macrovasculares de la diabetes. Algunos de estos mecanismos incluyen la regulación de los niveles de endotelina-1 y de trombomodulina. Por otro lado, la presencia de AAF no se ha asociado a una mayor susceptibilidad de presentar diabetes mellitus. Finalmente, en pacientes con diabetes mellitus gestantes, la morbilidad obstétrica se ha correlacionado con la presencia de los AAF.

La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con SAF es similar a la población general; sin embargo, en pacientes con síndrome metabólico y AAF existe un incremento del riesgo de eventos arteriales, presencia de marcadores de riesgo cardiovascular y elevados niveles de leptina y de inhibidor del activador del plasminógeno y ateroesclerosis subclínica.

Glándula adrenal

La insuficiencia adrenal primaria en pacientes con SAF está bien documentada, estando considerada la manifestación endocrina más frecuente en el SAF, de modo tal que se ha sugerido la conveniencia de evaluar la función adrenal en estos pacientes. La explicación más extendida de esta asociación es la trombosis de la vena adrenal, que conduce a edema de la glándula, obstrucción arterial y al subsiguiente infarto hemorrágico (lo más frecuente) o a hemorragia adrenal. La afectación adrenal puede ser uni o bilateral y en ocasiones puede ser la manifestación inicial del SAF. La afectación adrenal, generalmente bilateral, se ha descrito en un 13%-14% de pacientes con un SAF catastrófico.

No se han descrito perfiles de AAF de riesgo para el desarrollo de esta complicación, y el papel de los AAF que no forman parte de los criterios de clasificación del síndrome es desconocido. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, acompañado generalmente de náuseas, vómitos, fiebre e hipotensión. Es típica la presencia de hiponatremia y de hiperpotasemia.

Órganos reproductivos

Ovarios

La trombosis idiopática de los vasos ováricos es una entidad rara y la asociada a un SAF lo es todavía más. En todo caso, en pacientes con AAF es más frecuente la trombosis venosa sobre la arterial y su manejo óptimo no está bien definido.

Se ha señalado que el SAF es un factor de riesgo de la trombosis venosa ovárica tras el parto. A pesar de haber observado que los pacientes con SAF muestran niveles plasmáticos similares de FSH, LH y estradiol respecto a los controles, se ha descrito en pacientes con SAF una disminución de la reserva ovárica.

Los AAF podrían contribuir al proceso de la concepción, conduciendo a infertilidad. No obstante, los anticuerpos anticardiolipina y los a β 2GPI podrían estar asociados con efectos adversos en el resultado de la fertilización in vitro (FIV) al estimular la trombosis mediante la activación del factor plaquetario (PAF).

Se han propuesto diferentes explicaciones al fallo de implantación en el SAF. La regulación de las células T ejerce un importante papel en la inducción de la tolerancia a los aloantígenos fetales y en la limitación de la intensidad de la respuesta inmune. La disminución de las células T en mujeres con AAF podría explicar la insuficiente decidualización del endometrio para la implantación del embrión, que se manifestaría clínicamente por un fallo de la FIV.

Placenta

La gonadotropina coriónica humana (hCG) segregada en el primer trimestre de gestación está implicada en la adecuada calidad de la placentación (implantación del embrión y formación de la placenta). En el segundo trimestre, la placenta segrega hormonas de crecimiento de esta en la circulación materna para aumentar el flujo energético al feto. La presencia de AAF disminuye o bien no tiene efecto sobre los niveles de hCG

que produce la placenta. Dado que los AAF pueden reducir el flujo sanguíneo arterial materno, la placenta puede resultar hipoperfundida y sufrir daños a lo largo de la gestación, lo que finalmente puede dar lugar a morbilidad obstétrica, como preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino.

Testes

La relación entre el SAF y la función testicular no está bien aclarada. Algunos estudios han señalado una mayor prevalencia de disfunción eréctil en pacientes con SAF, con una menor concentración media de esperma y de la motilidad respecto a los controles.

Por otro lado, se ha implicado al SAF como factor de contribución a las anomalías estructurales urológicas en hombres. Por ejemplo, la torsión testicular parece más frecuente en el SAF. Finalmente, la necrosis peneana de origen isquémico es otra rara manifestación urológica descrita en pacientes con síndrome antifosfolípido.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: MÁS ALLÁ DE LA ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN EN UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Ruiz-Irastorza G, Tektonidou MG, Khamashta M.

Rheumatology, 2024, 63, SI96–SI106.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead538>.

Cuarenta años después de la descripción original del síndrome antifosfolípido (SAF) por Hughes en 1983, su tratamiento todavía reside fundamentalmente en la anticoagulación, de modo que solo en aisladas circunstancias se tiene en cuenta la posibilidad de modificar el sustrato fisiopatológico subyacente.

El entusiasmo inicial por la inmunosupresión, dada la asociación del síndrome con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), ha dado lugar al ensayo de terapias diferentes a la antiagregación o la anticoagulación en estos pacientes. Sin embargo, el manejo del SAF trombótico ha variado poco en la práctica en las últimas décadas, si bien existen en el horizonte nuevos fármacos cuyo papel e indicaciones en el SAF son el objeto de esta revisión.

Comentarios

1. Fármacos utilizados en el SAF trombótico

1.1. Antivitamina K (AVK)

Acenocumarol y warfarina causan una inhibición de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X). Están indicados en la tromboprolifaxis secundaria del SAF trombótico: 1. Trombosis venosa: INR 2-3. 2. Trombosis arterial: INR 2-3 o INR 3-4; o bien INR 2-3 más AAS 100 mg/día. Como perspectiva de futuro, debe valorarse en la trombosis arterial la terapia combinada de AVK (INR 2-3) con otros fármacos como AAS, hidroxilcloroquina y/o estatinas.

1.2. Heparinas de bajo peso molecular

Inhiben el Factor Xa. Indicadas como terapia inicial de la trombosis venosa y arterial y en pacientes refractarios a los AVK.

1.3. Antiagregantes

Inhiben la agregación plaquetaria a través de la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (AAS) o del ADP plaquetario (clopidogrel). Están indicados en la tromboprolifaxis primaria de portadores de AAF de perfil de alto riesgo y como tratamiento (profilaxis secundaria) combinado con AVK (INR 2-3) en la trombosis arterial. En la agenda, la inhibición plaquetaria dual (AAS más clopidogrel) en pacientes con enfermedad arterial (principalmente en infarto de miocardio y para la prevención de la trombosis del stent). Podrían estar indicados asociados a anticoagulan-

tes orales de acción directa anti-Xa en pacientes con SAF y trombosis arterial con triple positividad de AAF.

1.4. Nuevos anticoagulantes orales (NACO) (o anticoagulantes de acción directa, ACOD)

Causan inhibición del Factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) o de trombina (Ila, dabigatrán).

No se recomiendan (se desaconsejan) en pacientes con SAF y trombosis arterial y/o con triple positividad de AAF. Su uso sólo podría considerarse en pacientes con trombosis venosa y perfil de AAF de bajo riesgo. En la agenda, se debe clarificar el papel de los inhibidores directos de trombina en pacientes con SAF y trombosis arterial.

1.5. Hidroxicloroquina

Disminuye la expresión del Factor Tisular en las células endoteliales y monocitos, regula la actividad endotelial de la sintasa del óxido nítrico y disminuye los niveles de AAF. Su indicación principal es como terapia adyuvante en pacientes lúpicos con positividad de AAF. En agenda de futuro, se debe evaluar la utilidad del tratamiento combinado con anticoagulantes o antiagregantes en pacientes con SAF primario refractario al tratamiento estándar; así como la asociación a AAS y estatinas en la enfermedad arterial de pacientes con SAF.

1.6. Estatinas

Inhiben la activación de las células endoteliales, regulan el Factor Tisular, la adhesión celular y el factor kappa beta inducido por los AAF. Están indicadas en la reducción del riesgo cardiovascular por su acción de disminución de los niveles séricos de lípidos. Se debe evaluar la utilidad de la combinación de estatinas con AAS e hidroxicloroquina en la enfermedad arterial de pacientes con SAF, así como la asociación con antiagregantes/anticoagulantes en el SAF trombótico refractario y, por último, la indicación de las estatinas como estándar de tratamiento de pacientes con SAF y niveles séricos de lípidos normales.

2. Fármacos inmunomoduladores no anticoagulantes

2.1. Fármacos orales o intravenosos clásicos.

Azatioprina causa inhibición de la síntesis de purinas intracelulares y disminuye el número de linfocitos B y T circulantes. Ciclofosfamida es un alquilante que inhibe la síntesis de proteínas y tiene efectos inmunorreguladores. Ciclosporina inhibe la calcineurina y con ello bloquea la síntesis de interleucinas, fundamentalmente IL-2. Micofenolato bloquea la proliferación de linfocitos T y B a través de la inhibición de la vía inosina-5-monofosfato deshidrogenasa.

Todos los inmunosupresores que se han mencionado han mostrado una eficacia variable en las manifestaciones no trombóticas del SAF, tales como trombopenia, anemia hemolítica, hemorragia alveolar, úlceras cutáneas, nefropatía por microangiopatía trombótica y endocarditis de Libman-Sacks, generalmente asociados a esteroides.

2.2. Rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Se ha observado respuesta completa en pacientes con úlceras cutáneas y con trombopenia, y parcial en pacientes con nefropatía causada por microangiopatía trombótica. Tiene su indicación principal en pacientes con SAF catastrófico.

2.3. Belimumab

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-BAFF (*B cell activator factor*) que inhibe la proliferación celular. En modelos murinos previene la vasculopatía trombótica y el daño renal asociado al SAF y se ha mostrado eficaz en pacientes con hemorragia alveolar y con úlceras cutáneas.

2.4. Eculizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la vía del complemento inhibiendo la formación de C5a y C5b. La activación de la fracción C5a por parte de los AAF promueve un estado protrombótico mediado por el Factor Tisular de

neutrófilos. Se ha observado una respuesta variable en pacientes con SAF catastrófico, mostrándose útil en otros síndromes trombóticos microangiopáticos, como el síndrome hemolítico urémico.

2.5. Sirolimus

Es un inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), factor que contribuye al daño vascular a través de la activación plaquetaria y de la expresión de IL-8 en los monocitos. Se ha descrito un aumento significativo de la supervivencia del trasplante renal en pacientes con nefropatía por SAF tratados con sirolimus frente a controles.

2.6. Daratumumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que actúa frente a células que expresan la proteína CD-38. En combinación con heparina y plasmaféresis, se ha mostrado útil en la disminución de los títulos de AAF en el SAF trombótico refractario a anticoagulación.

2.7. CAR-T cell therapy

La terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapies*) dirigida frente a células que expresan CD19 ha mostrado reducción de los títulos de AAF en un paciente con SAF y linfoma difuso de célula B de alto grado, tratado además con rituximab.

2.8. Defibrotide

Es un agonista de los receptores de adenosina que reduce la activación endotelial y restaura el balance trombosis-fibrinólisis. Además, inhibe la adhesión celular mediada por NETs (*neutrophil extracellular traps*) y la expresión del Factor Tisular en cultivos de células endoteliales. Se ha utilizado con éxito en pacientes con SAF catastrófico.

Como conclusiones prácticas, en los últimos años se está reconociendo, en pacientes con SAF, el beneficio potencial de fármacos con experiencia de uso y bien tolerados como antiagregantes, hidroxicloroquina y estatinas, que pueden desempeñar un papel adyuvante en pacientes con trombosis arterial.

En este sentido, la combinación de AAS y antivitaminas K (INR 2-3) está ganando terreno en la práctica clínica debido a que se alcanza y mantiene con más facilidad este rango de INR y además se añadirían los efectos favorables sobre la activación plaquetaria, de particular importancia en pacientes con enfermedad aterosclerótica, sin que esta asociación suponga un aumento significativo del riesgo de sangrado. La hidroxicloquina y las estatinas

son fármacos complementarios de indicación habitual en pacientes con SAF y LES y en aquellos con hiperlipidemia, respectivamente. El uso empírico de la combinación de AAS, hidroxicloquina y estatinas podría considerarse en el SAF primario, de modo particular si existe un elevado riesgo de sangrado. La doble antiagregación se indicaría en pacientes con SAF tras un infarto de miocardio y para la prevención de la trombosis del stent.

Los tratamientos inmunomoduladores estarían indicados en pacientes con formas de SAF particularmente graves, en aquellos con enfermedad refractaria o bien con manifestaciones microvasculares o no trombóticas del síndrome. Sin embargo, futuros estudios podrán ayudar a establecer con mayor precisión la indicación en pacientes con SAF de estos fármacos o de otros actualmente en desarrollo.

VASCULITIS



José Luis
Callejas
Rubio



Manuela
Moreno
Higuera

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

AVACO Y MEPO CONTRA CORTICOIDES: NUEVO CAPÍTULO DE LA GUERRA DE LAS GALAXIAS

Gattu R, Demory Beckler M, Kesselman MM. *Cureus*. 2024.18;16(8):e67161.

Se trata de una revisión sistemática de la literatura para comparar avacopan (AVA) o mepolizumab (MEPO) frente a glucocorticoides (GC) en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA).

Respecto a AVA se concluye que:

- No demostró inferioridad a GC en alcanzar la remisión completa definida como un BVAS de 0 a la semana 26, pero fue superior para mantenerla en la semana 52.
- Las recidivas fueron significativamente menores con AVA (16/158 pacientes; 10,1% vs. 33 de 157,21%).
- Se asoció con mejoría renal y con reducción de efectos adversos como la diabetes, ganancia de peso, problemas siquiátricos,

cataratas o fracturas osteoporóticas; efectos estrechamente relacionados con el uso de GC.

- Puede remplazar a las altas dosis de GC.
- Tuvo un efecto beneficioso en la recuperación de la función renal en un subgrupo de pacientes con filtrado glomerular <20 mililitros/minuto.
- En varios estudios, se asoció con una mejoría en el filtrado glomerular.
- Se observó una disminución de la albuminuria y de los niveles de MCP-1 comparados con grupo controlados, con una menor incidencia de efectos adversos (34%) comparados con el grupo control (65%).
- En pacientes tratados, pero sin GC, tienen mejor calidad de vida y menos fatiga.
- En las VAA tratadas con rituximab en la fase de inducción, se asoció con recuperación de la función renal, mayor rapidez en la reducción de la albuminuria

y menores efectos secundarios relacionados con los GC, cuando se comparó con éstos.

Respecto a MEPO se concluye que:

- Los pacientes tuvieron una menor dosis de acumulada de GC.
- El porcentaje de remisión fue significativamente mayor a las 24 semanas o más (28% vs 3%).
- Un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron la remisión a la semana 36 y 48 (32% vs 3%).
- Las recidivas fueron significativamente menores (1,14 vs. 2,27).
- Se asoció con una mejoría en la calidad de vida y una reducción en los efectos adversos relacionados con los GC.
- El 44% de los pacientes estaban ya con dosis inferiores a 4 mg/día de prednisona entre la semana 48 y 52, frente 7% del grupo placebo.
- No hubo diferencias en los efectos adversos comparados con el grupo placebo y significativa-

mente menos que los tratados con corticoides.

—Menor recuento de eosinófilos en sangre periférica y un mejor control del asma.

Los autores concluyen que AVA y MEPO son eficaces, disminuyen el uso de GC, mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Comentarios

Con los resultados de esta revisión sistemática queda claro que el papel de estos fármacos en VAA va más allá de ser un simple ahorrador de GC, mejorando objetivos importantes como la función renal o las recidivas, por lo que debemos incorporarlos progresivamente en la práctica clínica habitual.

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL HA LLEGADO TAMBIÉN AL MUNDO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Almadhoun MK, Yadav M, Shah SD, et al. The future of giant cell arteritis diagnosis and management: a systematic review of artificial intelligence and predictive analytics. *Cureus*. 2024;16(12):e75181.

Gungor A, Najjar RP, Hamann S, et al. Deep learning to discriminate arteritic from nonarteritic ischemic optic neuropathy on color Images. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(11):1073-9.

Comentamos dos artículos muy recientes sobre inteligencia artificial (IA) y arteritis de células gigantes (ACG). El primero se trata de una revisión sistemática usando como buscadores “artificial intelligence” o “AI” o “machine learning” o “deep learning” o “neural networks” y “giant cell arteritis” o “temporal arteritis” o “GCA”, seleccionando finalmente 4 estudios.

En el ámbito del diagnóstico, los modelos de IA se han mostrado prometedores al analizar datos clínicos para predecir la probabilidad de padecer una ACG. Mediante

modelos, tanto de redes neuronales como de regresión logística, en función de parámetros clínicos se ha conseguido valores del área bajo la curva ROC de alrededor de 0,86. El análisis de imágenes es otra área donde la IA muestra un potencial muy importante. En un trabajo sobre la detección automatizada del signo del halo la red neuronal logró una muy alta especificidad (97,1%) en su identificación. Esta aplicación en la IA podría potencialmente estandarizar y acelerar la interpretación de los estudios de imágenes vasculares, reduciendo la variabilidad entre observadores y mejorando la precisión del diagnóstico. Finalmente, en el ámbito del tratamiento y optimización de las estrategias terapéuticas, un estudio exploró el uso de algoritmos para predecir la recaída de la ACG después de la reducción gradual de glucocorticoides. El modelo demostró una precisión del 71,4% en la predicción de brotes de enfermedades, lo que destaca el potencial de la IA en el apoyo a decisiones de tratamiento personalizadas para el uso de regímenes de reducción gradual de las dosis más personalizadas.

En el segundo trabajo, el objetivo es desarrollar y valorar un sistema de aprendizaje para discriminar entre una neuritis óptica isquémica aguda arterítica de una no arterítica, mediante el uso de imágenes de fondo de ojo en color de 961 ojos de 802 pacientes con estas entidades confirmadas, con “deep learning system (DLS)”, con una precisión del 90% en ausencia de información clínica o biomarcadores. Concluyen que este sistema que identifique NOIAA podría mejorar la toma de decisiones clínicas, reduciendo potencialmente el riesgo de diagnóstico erróneo y mejorando el pronóstico de los pacientes.

Comentarios

La verdad es que el tema de la IA es un mundo complejo y apasionante, que a los más viejos o con menos conocimientos informáticos nos

viene aún un poco grande, pero al que, antes o después, tendremos que adaptarnos porque está claro que ha venido para quedarse y con muchas ventajas para todos.

RITUXIMAB EN LAS VASCULITIS AISLADAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EVIDENCIA ESCASA

Alharthi AM, Aljundi Z, Alharbi FA, et al. *Cureus*. 2024;16(9):e69936.

La vasculitis del sistema nervioso central (VSNC) en adultos es una entidad rara que afecta a vasos intracraneales y medulares de mediano-pequeño calibre, provocando síntomas neurológicos focales, cefalea, epilepsia y deterioro cognitivo, sustentándose el diagnóstico en los hallazgos de las pruebas de imagen vasculares o en la biopsia, en la que se observan infiltrado linfocitario con granulomas y necrosis. Dada la baja prevalencia no existen ensayos clínicos terapéuticos bien diseñados.

Este trabajo es una revisión sistemática de la literatura para determinar la eficacia de rituximab en el tratamiento de la VSNC. Se incluyen un total de 27 estudios (4 series de casos, 15 cohortes y 8 ensayos clínicos), pero incluyen también a pacientes con vasculitis asociadas a ANCA.

Los autores concluyen que rituximab es una opción para inducir la remisión, mantenimiento, con una disminución del riesgo de recidivas, pero extrapolando los resultados de las vasculitis asociadas a ANCA a las VSNC.

Comentarios

Nosotros hemos hecho una revisión de los artículos publicados en los últimos años y no hemos encontrado ningún estudio comparativo con el tratamiento habitual que es ciclofosfamida, recomendándolo la mayoría de los artículos como segundo escalón en caso de

fallo terapéutico. No obstante, estamos convencidos de que servir, debe servir, y que probablemente debería individualizarse el tratamiento en cada paciente.

INFECCIONES EN VASCULITIS ANCA, ¿QUIENES TIENEN LAS PAPELETAS?: TODOS, TODAS Y TODOS

Luo W, Liu C, Zhang L, Tang J, Chen J, Zhao Y, et al. *Autoimmun Rev.* 2024;24(2):103713.

Revisión sistemática y metanálisis de 41 estudios que incluyeron un total de 5343 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA), de los cuales 2890 presentaron una

infección. La prevalencia fue del 54,6% para todas las infecciones y 35,8% para infecciones graves. Las infecciones respiratorias fueron las más frecuentes seguidas de bacteriemias, infecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos, y tubo digestivo.

Los factores de riesgo para la infección incluyeron: la edad, la enfermedad renal crónica, diálisis, diabetes, tabaquismo, afectación renal y pulmonar, leucopenia, mayor índice de actividad de BVAS, niveles elevados de creatinina y proteína C reactiva y niveles más bajos de hemoglobina, plaquetas y recuento de CD4. Además, el uso de ciclofosfamida, los pulsos de corticoides, plasmaféresis y una dosis más elevada de corticoides al inicio se asociaron con un riesgo aumentado de infección.

Como dato más llamativo destacar que el uso de pulsos tuvo una OR de 1,35 (95% CI; 1,04-1,75), con un grado de evidencia bajo. Este dato habría que analizarlo mejor porque podrían ser enfermos probablemente más graves y con mayor actividad.

Comentarios

La verdad es que está bien que alguien haga revisiones sistemáticas y metanálisis que confirmen lo que a priori ya sabes, que es que cuanto más mayor eres, más actividad y más inmunosupresores usemos, más grave sea la vasculitis y como diría el vulgo, “menos defensas tengas”, el riesgo de infección es mayor. Conclusiones: vacunemos a todos los pacientes y hagamos profilaxis de las infecciones que podamos hacer.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro



Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

INMUNOGLOBULINA G4 EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4. CONEXIONES Y DIFERENCIAS

Maslinska, Maria and Kinga Kostyra-Grabczak. *Frontiers in Immunology* 15 (2024): 1376723.

El síndrome de Sjögren primario (pSS), es una enfermedad autoinmune cuyos signos inmunológicos distintivos son la hiperactivación

de las células B y la producción de autoanticuerpos. Aunque la distinción entre la enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4-RD) y el pSS basada en la presencia o ausencia de ciertos autoanticuerpos parece fácil de realizar, la posibilidad de una concentración elevada de IgG4 en suero y el compromiso frecuente de órganos similares pueden llevar a un diagnóstico erróneo. El objetivo de este artículo es analizar la presencia y relevancia de la IgG4 en ambas enfermedades.

Se presenta una breve introducción al síndrome de Sjögren primario (pSS) y a la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD), describiendo su fisiopatología y patogénesis, así como los anticuerpos característicos de cada condición en relación con el perfil de inmunoglobulinas. Ambos trastornos se asocian con una infiltración linfocitaria en distintos órganos, lo que da lugar a manifestaciones clínicas e histopatológicas específicas. Estas características son esenciales para establecer los cri-

terios clasificatorios que permiten definir de manera precisa cada una de estas entidades.

De manera interesante, este artículo se centra en el papel de los anticuerpos IgG4 en ambas entidades. El aumento de la concentración sérica de IgG4 es un determinante inmunológico ampliamente reconocido en la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD), mientras que en el síndrome de Sjögren primario (pSS) se observa, por lo general, una reducción de sus niveles. A pesar de ello, el papel fisiopatológico de la IgG4 aún no se comprende por completo.

Se ha atribuido a la IgG4 un rol antiinflamatorio en situaciones como infecciones parasitarias y alergias, pero también se le asocia con un posible papel patogénico en enfermedades autoinmunes, en la respuesta a tratamientos biológicos e incluso en el desarrollo de cáncer. Estas perspectivas variadas parecen relacionadas con propiedades características de la IgG4 que la distinguen de otras moléculas de IgG. Entre estas destacan el fenómeno de intercambio de brazos Fab, la variabilidad en los dominios CH3 y la glicosilación de los fragmentos Fc. En condiciones fisiológicas normales, la IgG4 actúa como un anticuerpo antiinflamatorio con una débil capacidad para activar el sistema del complemento. Sin embargo, cuando su concentración aumenta significativamente, parece desempeñar un papel proinflamatorio al activar de forma más intensa dicho sistema. Este fenómeno, no obstante, requiere mayor investigación para ser comprendido a fondo.

Los criterios de clasificación de IgG4-RD de 2019 establecieron un valor de corte de 1,35 g/L (135 mg/dL) para los niveles de IgG4 en suero. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que niveles más altos podrían ser más específicos y sensibles para la identificación de esta enfermedad.

En el síndrome de Sjögren primario (pSS), la hiperactividad de los linfocitos B incrementa la probabili-

dad de desarrollar autoanticuerpos. Entre estos, los anticuerpos contra ribonucleoproteínas son característicos de la enfermedad, aunque solo los anticuerpos anti-Ro/SS-A están incluidos en los criterios actuales de clasificación del pSS. Además, los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en la mayoría de los pacientes con pSS, principalmente en las subclases IgG1-3. Los ANA-IgG4 son poco comunes en enfermedades reumáticas y pueden encontrarse en títulos bajos en la IgG4-RD (un título elevado constituye un criterio de exclusión para IgG4-RD).

En el análisis de los anticuerpos ENA anti-Ro60kDa/SS-A y La/SS-B, coexisten respuestas de IgM e IgG, aunque dentro de las inmunoglobulinas IgG predomina la subclase IgG1. En el pSS, la hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los hallazgos de laboratorio más relevantes, con inmunoglobulinas pertenecientes a diversas clases. Esta hipergammaglobulinemia suele estar asociada con niveles séricos elevados de factor reumatoide (FR) en las clases IgM, IgA e IgG. Solo en casos raros la hipergammaglobulinemia es atribuible a inmunoglobulinas de una única clase.

Por otro lado, algunos estudios han reportado un aumento en la concentración sérica de IgG4 en pacientes con pSS. Sin embargo, estos casos representan un porcentaje pequeño de los pacientes, lo que sugiere que estos casos son excepcionales y no representan un patrón común en pSS.

En ausencia de autoanticuerpos específicos, la evaluación de la concentración de IgG4 puede ser crucial para diferenciar entre el pSS y la IgG4-RD. Una concentración elevada de IgG4 apuntaría hacia IgG4-RD, mientras que una concentración reducida sería indicativa de pSS.

Al analizar los órganos implicados en el pSS en comparación con la IgG4-RD, deben tenerse en cuenta las similitudes y el tropismo de ciertos órganos, como las glándulas salivales, en ambas

enfermedades. Algunas localizaciones y tipos de lesiones pueden ser más indicativas de una de estas enfermedades. Por ejemplo, los cambios solo en las glándulas submandibulares sin implicación de las glándulas parótidas es una característica común de la IgG4-RD y rara vez se observa en el pSS.

Tanto el pSS como la IgG4-RD presentan un riesgo de desarrollo de linfomas, aunque el riesgo es mayor en el pSS. El linfoma más común asociado con pSS es el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) siendo en las glándulas salivales la localización más frecuente. De manera similar, linfomas como el linfoma MALT y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) también pueden desarrollarse en la sialoadenitis relacionada con IgG4 y otras localizaciones de la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD). Para diferenciar estas condiciones, son cruciales las concentraciones de IgG4 en suero y las biopsias de las glándulas salivales menores o mayores.

En este artículo se nos muestra por tanto una comparativa resumida de las características principales del Síndrome de Sjögren Primario y la Enfermedad Relacionada con IgG4.

Comentarios

La principal diferencia entre la IgG4-RD y el pSS en relación con la presencia de IgG4 radica en que, mientras que la concentración sérica de IgG4 suele estar típicamente elevada en la IgG4-RD, en el pSS no se observa este fenómeno. De hecho, algunos estudios sugieren que los niveles séricos de IgG4 en el pSS pueden estar por debajo de su rango normal. Este hallazgo podría tener valor diagnóstico, especialmente en contextos donde ambas enfermedades presentan características clínicas similares y afectan a los mismos órganos. Sin embargo, su relevancia clínica aún no está clara y requiere investigaciones adicionales.

El papel fisiopatológico de la IgG4, que parece tener una naturaleza dual en la respuesta inmune, sigue siendo poco comprendido, tanto en el contexto del pSS como en la IgG4-RD. Esta falta de claridad limita la interpretación adecuada de los resultados de las

pruebas diagnósticas, por lo que representa un área importante para futuras investigaciones.

Distinguir entre estas dos enfermedades es fundamental, especialmente en casos serológicamente ambiguos, para garantizar un diagnóstico certero, un trata-

miento adecuado y una correcta evaluación del riesgo de linfoma. Dado que comparten características clínicas, es esencial adoptar un enfoque integral que incluya estudios serológicos, histológicos y de imagen para proporcionar una atención óptima al paciente.

GENÉTICA



Javier
Martínez
López



Javier
Martín
Ibáñez

Instituto de Parasitología y Biomedicina
“López-Neyra” IPBLN-CSIC, Granada.

EL PERFIL EPIGENÉTICO DE LOS PACIENTES DE ESCLEROSIS SISTÉMICA SE ENCUENTRA ALTERADO Y REVELA UNA FUERTE DESREGULACIÓN DEL COMPONENTE MIELOIDE

Javier Martínez-López, Lourdes Ortiz-Fernández, Ellyn Estupiñán-Moreno. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Oct 28. doi: 10.1002/art.43044

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad inmunomediada del tejido conectivo, caracterizada por la desregulación del sistema inmunitario, vasculopatía y fibrosis. Su origen es complejo, ya que resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. La epigenética, que regula la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN, desempeña un papel clave en esta interacción.

Un estudio reciente analizó los cambios en la metilación del ADN en muestras de sangre periférica de 179 pacientes con ES y 241 controles, integrando estos datos con expresión génica y niveles de proteínas en suero. Se identificaron 525 posiciones diferencialmente metiladas (DMPs), enriquecidas en rutas biológicas relacionadas con la adhesión celular. La integración con expresión génica reveló 842 eQTM, correlaciones entre DMPs y genes diferencialmente expresados (DEGs). Entre ellos destacaron varias integrinas, moléculas clave en la migración leucocitaria y la fibrosis. Dado que fármacos dirigidos contra estas proteínas, como el efalizumab, ya se usan en enfermedades autoinmunes, estos hallazgos sugieren nuevas oportunidades terapéuticas en ES.

Los eQTM estaban enriquecidos en rutas asociadas a neutrófilos. En particular, se identificaron genes relacionados con la netosis, un proceso en el que los neutrófilos liberan trampas extracelulares de ADN, previamente relacionado con la vasculopatía en ES y cuya relevancia también se ha descrito en otras enfermedades inmunomediadas.

El análisis de factores de transcripción reveló que la familia CEBP, clave en la diferenciación mieloide y la inflamación, mostraba mayor actividad en pacientes, lo cual destaca su posible implicación en la ES. Por otro lado, se correlacionaron más de 40 DMPs o eQTM con proteínas séricas como MMP8, TGFβ y TNFα, evidenciando la interrelación entre inflamación y fibrosis en la ES.

En conclusión, este estudio identifica una desregulación epigenética en genes relevantes en

la patogénesis de la ES, tanto pro-inflamatorios como pro-fibróticos. Además, estos cambios apuntan a un importante componente mieloi-de, especialmente relacionado con los neutrófilos. Por último, sugiere que las integrinas podrían ser una buena diana terapéutica para la patología.

Comentarios

Esta investigación supone un avance significativo al investigar el epigenoma de la enfermedad en la mayor cohorte de estudio hasta la fecha. Además, la metilación del ADN es una marca epigenética estable y cuantificable, lo que la convierte en una medida con gran potencial como biomarcador clínico. De hecho, se ha descrito que la metilación de un gen de la ruta del interferón es capaz de distinguir entre pacientes con lupus eritematoso sistémico e individuos sin la patología.

Sin embargo, el rol patogénico de estas marcas genera una duda importante: ¿son estos cambios causa o consecuencia de la enfermedad? Hay evidencia de que una parte de los cambios en la metilación se asocian a marcadores genéticos, es decir, podríamos considerar que la genética condiciona estos patrones diferenciales y, por tanto, influir en el desarrollo de un fenotipo u otro. Pero, por otro lado, factores ambientales como el tabaco, la dieta o el uso de determinados fármacos también alteran la metilación del ADN. Por tanto, para responder con certeza esta pregunta serán necesarias otras aproximaciones. Aun así, sí que se ha podido observar que el patrón de metilación es un buen reflejo de la progresión de la enfermedad. En otras enfermedades inflamatorias, los pacientes que remiten de la patología presentan un patrón de metilación más parecido a individuos sanos que a pacientes con la enfermedad activa.

Por ello, la epigenética ilustra con precisión los procesos que están siendo afectados en la patología. En este sentido, este estudio describe

a nivel molecular diversos mecanismos alterados en la ES, relacionados tanto con la inflamación como con la fibrosis. Además, identifica cambios asociados con los neutrófilos, un tipo celular cuya implicación en ES aún no se comprende completamente y cuyo estudio puede ayudar a entender su patogénesis.

La patogénesis de la ES es compleja, debido en gran parte a su gran heterogeneidad clínica. Esto resalta la necesidad de utilizar enfoques holísticos que integren diferentes capas de información molecular. La combinación de datos epigenéticos con transcriptómica y datos de proteómica del suero de los mismos pacientes nos proporciona una visión mucho más com-

pleta de los procesos alterados en la patología y, por tanto, permite proponer nuevas vías de estudio e intervención terapéutica.

En definitiva, este estudio encuentra una desregulación epigenética en pacientes de ES, en especial en factores mieloides como la activación de CEBP. Además, se describen diferentes mecanismos, como el de la adhesión celular, que abren una vía prometedora en futuras investigaciones en la enfermedad. Teniendo todo esto en cuenta, se puede concluir que el estudio de la epigenética representa una aproximación útil y esclarecedora en el estudio de enfermedades complejas como la ES.

PEDIATRÍA



María José
Lirola
Cruz²



Marta
Cano
Cabrera³

¹ Especialista en Pediatría y Áreas Específicas Grupo IHP; ² Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

ESTRATEGIAS "TREAT-TO-TARGET" (T2T) PARA EL MANEJO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR EN NIÑOS

Lisa Ehlers, Elisabeth Rolfes, Mareike Lieber, Dominik Muller et al. *Pediatric Rheumatology*. 2023; 21:108.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más común. El inicio de la enfermedad ocurre durante la infancia en la mayoría de los pacientes. El fenotipo clínico y la gravedad de los síntomas difiere con respecto al inicio de la enfermedad en la edad adulta por

lo tanto son necesarias pautas de tratamiento orientadas a los niños. Aunque ya existen recomendaciones EULAR para el manejo de la FMF, este artículo se centra en el establecimiento de una estrategia de tratamiento orientado a alcanzar el objetivo y complementa las pautas ya existentes incluyendo un algoritmo de uso fácil en la práctica clínica diaria.

Para su realización se hicieron encuestas en línea a reumatólogos pediátricos, revisión de la literatura y análisis de datos del registro nacional AID-NET. Finalmente tuvo lugar una conferencia de consenso donde se acordaron los 26 puntos

relacionados con el diagnóstico, los objetivos del tratamiento, el uso de la colchicina y la monitorización de la respuesta, que sentarán las bases del algoritmo de tratamiento definitivo.

El algoritmo comienza con la evaluación diagnóstica de la FMF. Los pacientes con FMF clara o probable deben ser tratados de acuerdo con las vías de tratamiento estipuladas. Si el diagnóstico es FMF probable, se debe reevaluar el diagnóstico y considerar otros diagnósticos diferenciales o realizar una prueba terapéutica con colchicina. En pacientes con FMF clara, la colchicina debe iniciarse en el momento del diagnóstico. Se debe evaluar el logro de los objetivos designados durante el seguimiento del paciente. La evaluación de la actividad de la enfermedad se realiza cada 3-6 meses. Si se logra un control suficiente de la enfermedad, se recomienda que los pacientes continúen con la misma dosis de colchicina, sin embargo si no se consiguen los objetivos del tratamiento los pacientes deben ser reevaluados y considerar la intensificación del tratamiento con fármacos biológicos (anakinra o canakinumab). En pacientes tratados con éxito, se puede considerar la reducción de la dosis o la terapia a demanda, después de un período de observación suficientemente largo y basado en la evaluación del médico y del paciente.

Comentarios

Este artículo presenta un plan de tratamiento consensuado para la fiebre mediterránea familiar en niños. Se basa en el enfoque "tratar para alcanzar el objetivo" (T2T), utilizando múltiples criterios para evaluar la actividad de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas. Se desarrollaron 26 puntos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento basados en revisiones sistemáticas de la literatura y encuestas a reumatólogos pediátricos. El estudio incluyó además el análisis de datos del registro nacional AID-NET sobre la respuesta al

tratamiento con colchicina. Finalmente todo ello se ha sintetizado en un algoritmo terapéutico cuyo objetivo ha sido mejorar el cuidado del paciente y los resultados a largo plazo, promoviendo un manejo personalizado de la enfermedad.

OSTEOPOROSIS Y FRAGILIDAD ÓSEA EN NIÑOS: ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS Y DE TRATAMIENTO

Cannalire G, Biasucci G, Bertolini L et al. *J Clin Med* 2024;22;13(16):4951. doi: 10.3390/jcm13164951.

La definición de osteoporosis infantil sigue evolucionando, con nuevos criterios diagnósticos que combinan densidad mineral ósea (DMO) y antecedentes de fracturas. Es un problema emergente en niños, especialmente en aquellos con enfermedades crónicas, uso prolongado de corticosteroides y otros fármacos o trastornos genéticos como la osteogénesis imperfecta.

En este trabajo se realiza una revisión narrativa exhaustiva sobre la patogenia de la osteoporosis infantil, sus causas primarias y secundarias, y el estado actual del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Realizan una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y MeSH, utilizando palabras clave específicas, seleccionando artículos originales, revisiones y estudios epidemiológicos, priorizando aquellos publicados en los últimos 10 años.

La evaluación de la salud ósea en niños debe comenzar con una historia clínica completa en la que se recoja antecedentes de fracturas, factores de riesgo de fragilidad ósea, desarrollo puberal anormal y antecedentes familiares de enfermedades óseas, además de un examen físico detallado.

Las pruebas bioquímicas recomendadas incluyen la determinación sérica de calcio, fósforo, magnesio, creatinina, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D, hormona paratiroidea (PTH) y VSG. Por otra parte, en niños, los niveles de marcadores de recambio óseo son naturalmente altos debido al crecimiento óseo, por lo que su uso en el diagnóstico de osteoporosis sigue siendo controvertido. En ocasiones se deben considerar pruebas genéticas para descartar enfermedades hereditarias.

Aunque la Absorciometría de Rayos X de Doble Energía (DXA) sigue siendo el estándar de oro, el artículo menciona otras técnicas que están ganando relevancia, como la evaluación por ultrasonidos sin radiación, con buenos resultados en comparación con la DXA y la tomografía computarizada cuantitativa que permite diferenciar entre hueso cortical y trabecular. La incorporación de estas tecnologías podría mejorar la detección y la monitorización de la osteoporosis pediátrica en el futuro.

Finalmente, se discuten estrategias preventivas y terapéuticas, haciendo énfasis en la importancia de la alimentación adecuada y la suplementación con calcio y vitamina D, además del valor de los bifosfonatos y nuevos tratamientos como denosumab, este último, aunque prometedor, puede causar efecto rebote e hipercalcemia severa tras su suspensión, lo que lo hace un tratamiento de uso restringido en niños. Se mencionan también nuevas terapias en estudio, como teriparatida (análogos de la PTH) y el uso de vesículas extracelulares para la regeneración ósea.

Comentarios

Es un artículo bien fundamentado que presenta una actualización del manejo de la osteoporosis pediátrica. Sistematiza y refuerza tendencias emergentes, como nuevas técnicas de imagen para evaluar la DMO, la posibilidad del uso de denosumab en pediatría y la influencia de factores ambien-

tales en la salud ósea infantil. No profundiza en los costos y accesibilidad de las nuevas tecnologías de diagnóstico y algunas estrate-

gias terapéuticas aún carecen de consenso y datos a largo plazo en niños. En general, es un artículo muy útil para pediatras, endocri-

nólogos y especialistas en metabolismo óseo, ayudando a optimizar el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en niños.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez



Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y ESCALA DE GRAVEDAD DE LA CONDICIÓN POST-COVID MEDIANTE ESPECTROSCOPIA

Antelo-Riveiro P, Vázquez M, Domínguez-Santalla MJ, et al. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2025;328:125474.

Los autores de este artículo llevaron a cabo un análisis amplio mediante espectroscopia UV-VIS-NIR-MIR (visible and near-infrared range), como alternativa para un diagnóstico rápido y barato, así como la cuantificación de la gravedad de los casos con la condición post-Covid (CPC). Utilizaron muestras sanguíneas de 65 pacientes, analizadas previamente en estudio de lipidómica y proteómica, junto con muestras de 65 nuevos pacientes. Desarrollaron un modelo que cuantificaba la gravedad de la CPC en base solo a los datos de la espectrofotometría. Se observó variabilidad significativa en la región del UV-VIS, particularmente entre los 297 y 600 nm, que correlacionaba fuertemente con los síntomas de los pacientes. Los

agrupamientos de los algoritmos no supervisados en esta región espectral diferenciaban de forma efectiva entre los pacientes asintomáticos y sintomáticos, con una puntuación de similaridad en el índice de Jaccard (mide el grado de similitud entre dos conjuntos, sea cual sea el tipo de elementos [Wikipedia]) de 0.667 cuando se comparaba con las clasificaciones de síntomas clínicos. El análisis comparativo con los estudios de proteómica y lipidómica indicaba que la espectroscopia UV-Vis capturaba información bioquímica clínicamente relevante. Los resultados del modelo desarrollado en este trabajo, para cuantificar la gravedad de la CPC, son robustos empleando los datos de un nuevo grupo de pacientes, mostrando la potencialidad de este nuevo método como una herramienta diagnóstica rápida, no invasiva y costo-efectiva. Los autores concluyen que este estudio destaca las capacidades de las técnicas de espectroscopia, sugiriendo su disponibilidad para su amplia aplicación en el diagnóstico y monitorización de la CPC, haciendo énfasis en la ne-

cesidad de un futuro refinamiento e integración de estos métodos en la práctica sanitaria, especialmente por su potencial implementación de aparatos portátiles.

Comentarios

La enfermedad COVID-19 pandémica ha dado lugar a un problema de salud persistente que se ha denominado Post-COVID Condition (CPC) (Lancet Infect Dis 2022;22; e102), caracterizada por permanecer al menos 3 meses tras la infección aguda por el SARS-CoV-2, pudiendo mantenerse durante años. Se ha observado que el 35 %-60 % de los supervivientes de la COVID-19, experimentan síntomas de astenia y disnea en los meses siguientes a la infección. Es destacable que la CPC afecta a un amplio grupo demográfico, incluidos sujetos entre 36-50 años, que tienen una enfermedad aguda leve, indicativo de que el impacto la COVID-19 se extiende más allá de su cuadro agudo. Por otra parte, las técnicas de proteómica y lipidómica se han mostrado importantes en la dilucidación de la complejidad de la COVID-19 aguda,

aunque no ha sido así en los casos de CPC (J Infect Public Health 2024;17:588) (J Infect Public Health 2024;17:102571). Además, se trata de técnicas difíciles y costosas. Las técnicas de espectroscopia pueden superar estas dificultades, mostrando la huella metabólica asociada a patologías y condiciones específicas y cuando se combinan con técnicas de análisis de datos, los métodos de espectroscopía pueden utilizarse en situaciones complejas como la CPC. Por último, este trabajo se ha desarrollado en nuestro País, en diferentes centros de la Universidad de Santiago de Compostela, implicándose investigadores básicos y clínicos asistenciales en su elaboración.

NEUROPATÍA DE FIBRAS PEQUEÑAS EN LA CONDICIÓN POST-COVID Y EN LA ENCEFALOMIELITIS MIALGICA/SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA: SIGNIFICACIÓN CLÍNICA Y PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS

Azcue N, Teijeira-Portas S, Tejero-Merino B, et al. Eur J Neurol 2025;32:e70016.

Los autores plantean que los pacientes con la condición post-COVID (CPC) y aquellos con encefalomyelitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) presentan síntomas asociados potencialmente con la neuropatía de pequeñas fibras (NPF), que son las fibras poco o nada mielinizadas que constituyen el sistema nervioso periférico (fibras A δ y tipo C). Ambas entidades se caracterizan por presentar astenia, déficits cognitivos, mialgias, poliartralgias, sueño no reparador, cefaleas y taquicardia, con síntomas autonómicos y neuropáticos, incluida la intolerancia al ortostatismo, hormigueos o dolor en los miembros (Rev Soc Esp Dolor 2021;28: sep./oct.250). Para es-

tudiarlo, reclutaron una muestra de 90 participantes, incluyendo 30 pacientes con CPC, 30 pacientes con EM/SFC, y 30 sujetos control (SC), apareados por sexo y edad. Los síntomas neuropáticos, autonómicos y de fatiga se midieron con el TaskForce Monitor, el Sudoscan, potenciales evocados por calor y frío, Microscopia Corneal Confocal In Vivo (MCCIV), y cuestionarios especializados. Los pacientes con CPC y EM/SFC mostraron niveles significativamente más elevados de síntomas (H [estadístico de la prueba de Kruskal-Wallis] = 39.89, $p < 0.001$), síntomas neuropáticos (H = 48.94, $p < 0.001$) y fatiga (H = 49.29, $p < 0.001$), comparados con el grupo de SC. La evaluación cuantitativa sensorial mostraba diferencias significativas en los umbrales de detección entre los pacientes con CPC y el grupo de SC (F de Snedecor = 4.82; $p < 0.01$). Con respecto a la tortuosidad de las pequeñas fibras corneales, hubo diferencia significativa entre los pacientes y el grupo de SC (F = 6.80; $p < 0.01$), indicativo de respuestas patológicas en los pacientes. La tortuosidad de las pequeñas fibras en la MCCIV se identificó como el principal discriminador entre los pacientes y el grupo de SC (AUC [Área Bajo la Curva] = 0.720; $p < 0.01$). Los autores concluyen que la CPC y el EM/SFC presentan alteraciones sensoriales por NPF, lo que se evidencia por el deterioro de la detección de calor y aumento en la tortuosidad de las fibras pequeñas en el plexo sub-basal corneal central. También consideran que sus hallazgos destacan la importancia de una aproximación multimodal para detectar y caracterizar la NFP.

Comentarios

La NPF es un tipo de neuropatía periférica que afecta a los nervios que regulan la sensibilidad y las funciones autónomas como la digestión, la regulación de la temperatura, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Este tipo de neuropatía se asocia habitualmente con patología metabólica, como la diabetes. También se asocia con enfermedades

infecciosas, exposición a agentes tóxicos o enfermedades autoinmunes (Semergen 2020;46:277). Este estudio investiga la función de los nervios de pequeñas fibras en pacientes con CPC y ME/CFS, evaluando las respuestas electromecánicas, tiempos de reacción nerviosa a los estímulos térmicos y la morfología de las pequeñas fibras corneales. Aunque se trata de una aproximación bastante inicial al problema, es importante considerar esta publicación, en la medida que corrobora las alteraciones anatómicas y funcionales que puede presentar los pacientes con CPC y ME/CFS. Los autores comentan la posibilidad de que en estos pacientes se produzca un proceso inflamatorio, más que algo similar a la neurodegeneración que caracteriza a situaciones como la diabetes mellitus, amiloidosis o la enfermedad de Fabry. Además, el hecho de no encontrar grandes diferencias entre las alteraciones observadas en la CPC y la ME/CFS, les hace pensar en una situación de superposición entre ambas entidades.

BALNEOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME POST-COVID: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Ovejero D, Ribes A, Villar-García J, et al. BMC Complement Med Ther 2025;25:37.

Este ensayo clínico aleatorizado tuvo como objetivo evaluar el efecto de la balneoterapia (BN) en la sintomatología del Síndrome post-Covid agudo, CPC. Con esta intención, se incluyeron en un estudio 99 adultos, diagnosticados de CPC, atendidos en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar de Barcelona (España). Los participantes en el grupo de intervención (n=51) fueron asignados a 12 sesiones de BT y ejercicios acuáticos, distribuidos a lo largo de un mes, mientras que el grupo control (n = 47) no participó en ambas inter-

venciones. La variable principal fue la evaluación del cambio absoluto en las puntuaciones de un cuestionario, entre el momento basal y en dos puntos de seguimiento: inmediatamente después de la balneoterapia (o pasado un mes post-inicio para el grupo control) y 2 meses post-inicio del estudio. Se emplearon las siguientes escalas/cuestionarios: Escala de situación funcional Post-COVID-19, escala de disnea mMRC, SF-36, Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Fallos de memoria en la vida diaria tras lesiones craneales graves y Escala Analógica Visual (VAS). En total, 47 pacientes del grupo de BT y 43 del grupo control completaron el estudio. La mayoría de los participantes fueron mujeres de mediana edad (> 84%; edad media 48 años), y los síntomas más prevalentes fueron, la fatiga, el dolor músculo-esquelético, y el deterioro neurocognitivo (> 88%). Debe destacarse que la gran mayoría de pacientes no habían padecido una infección primaria grave, (admitidos en la UCI < 3%). Tras la BT, se detectó una mejoría significativa en el grupo de intervención frente al grupo control en varios dominios del SF-36, puntuación total de Pittsburgh Sleep Quality Index: (Coeficiente-Beta [IC95%] 2.641 [1.15;4.12]; $p = 0.003$), Hospital Anxiety and Depression Scale: (Coeficiente-Beta [IC95%] 1.72 [0.40;3.03]; $p = 0.023$), and Visual Analogic Scale: (Coeficiente-Beta [IC95%] 1.625 [0.32;2.96]; $p = 0.026$). Entre estos, las escalas SF-36 de energía y dolor mostraban los cambios más prominentes, con un Coeficiente-Beta [IC95%] -17.45 [-24.23;-10.66] - 21.634 [-30.48;-12.78], respectivamente ($p < 0.0001$). No se observaron efectos adversos durante la BT aunque 17 pacientes refirieron empeoramiento leve y transitorio de los síntomas preexistentes, especialmente la fatiga/malestar post-ejercicio en las primeras sesiones de BT.

Comentarios

Los autores concluyen que sus hallazgos indican que la BT y los ejercicios acuáticos pueden ser una modalidad de rehabilitación que pueda aliviar varios de los síntomas que caracterizan al CPC, especialmente el dolor músculo-esquelético y la fatiga. Aunque se requieren ensayos aleatorios de mayor escala, confirmatorios, la consistencia de sus resultados indican que la BT debería considerarse como parte de la aproximación multidisciplinar e individualizada que requiere esta población de pacientes. No obstante, el diseño no enmascarado y la corta duración del seguimiento son dos problemas importantes del estudio. Tampoco es posible separar el beneficio obtenido por la BT y los

ejercicios acuáticos, aunque en la práctica suelen ir juntos. Tampoco se han analizado otras manifestaciones de CPC, tal como las neuropatías o la patología cardiovascular, dermatológica o digestiva y la información obtenida sobre los resultados se refiere a manifestaciones subjetivas, que aún siendo las más frecuentes en el CPC, no son las únicas que se presentan. Por último, estos resultados corresponden a un subgrupo de pacientes con formas graves e incapacitantes de CPC. En cualquier caso, el estudio es importante, por ser de los primeros que se realizan, y es prospectivo, controlado y enmascarado, lo que supone alta calidad de las evidencias obtenidas.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

PREDICCIÓN BASADA EN APRENDIZAJE PROFUNDO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Yang D, Peng X, Zheng S, et al. *Sci Rep* 2025;15:4576.

Las enfermedades autoinmunes (EAs) son un grupo complejo de procesos patológicos causados por el sistema inmune (SI), que ataca erróneamente al propio organismo.

En su etiología se implican múltiples factores, tales como aspectos genéticos y medioambientales, junto con alteraciones de las células del SI, lo que supone grandes dificultades en su predicción y tratamiento. Los linfocitos T, como elementos principales del SI, juegan un papel crítico en el SI humano y tienen un impacto muy significativo en la patogénesis de las EAs. En varios estudios se ha podido demostrar que los recep-

tor del antígeno de los linfocitos T (TCR), cuyas regiones variables determinar la especificidad antigénica que pueden reconocer, pueden estar implicados en la patogénesis de varias EAs, lo que proporciona una base teórica importante y dianas terapéuticas para la predicción y tratamiento de las EAs. Este estudio se basa en la elaboración de modelos predictivos para el diagnóstico de varias EAs (Artritis Reumatoide [AR], Diabetes Mellitus tipo 1 [DM1], Esclerosis Múltiple [EM] y Anemia Aplásica Idiopática [AAI]) mediadas por los linfocitos T y propone los dos siguientes: uno es el modelo AutoY, basado en redes neurales convolucionales y el otro es el modelo LSTMY, un modelo en red bidireccional LSTM que integra el mecanismo de atención. Los resultados experimentales muestran que ambos modelos tienen una buena representación en la predicción de cuatro EAs, con el modelo AutoY con algo mejor representación en sus comparaciones. En concreto, el área promedio de la AUC-ROC (área bajo la curva ROC) del modelo AutoY supera la puntuación de 0.93 en la predicción de todas las enfermedades, y el valor del AUC-ROC llega a 0.99 en dos de ellas, la diabetes mellitus tipo 1 y la esclerosis múltiple. Estos resultados demuestran una alta exactitud y estabilidad con buena capacidad de generalización de ambos modelos, lo que les hace herramientas prometedoras en el campo de la predicción de las EAs y avala el uso de un banco de TCR para la detección no invasiva de las EAs.

Comentarios

Este estudio está lejos de poder ser asimilado con facilidad por parte de profesionales no expertos en las bases de la inmunología normal y patológica, pero puede resultar aún más difícil la comprensión de la metodología de inteligencia artificial utilizada por los investigadores. No obstante, si está a nuestro alcance vislumbrar las futuras posibilidades que los dos modelos utilizados para este estudio, el “modelo AutoY”, basado en redes neurales convolucionales,

y el “modelo LSTMY”, basado en redes LSTM bidireccional para utilizar diferentes regiones de la CDR3 (región variable 3 del TCR), que se relacionan estrechamente con las cuatro EAs mencionadas, AR, DM1, EM y AAI. La medida del efecto se obtiene mediante la puntuación del AUC-ROC, que se acerca la unidad en algún caso (la máxima relación se establece con una puntuación de 1 y la indiferencia con una puntuación de 0.5). En resumen, el objetivo del estudio fue la construcción de modelos predictivos capaces de distinguir a los pacientes con EAs de la población sana.

All Machine Learning algorithms explained in 17 min: <https://youtu.be/EOHmnixke2g?si=POzTkJEgWpVrY9E>

What are Convolutional Neural Networks (CNNs)? <https://youtu.be/QzY57FaENXg?si=FkpfA12Zf76kJ8fy>

LSTM model based on a bidirectional LSTM network: <https://youtu.be/b61DPVFX03I?si=6KQWvdvYghB1Ec8>

NUEVO MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE MEDIANTE DATOS ESTRUCTURALES DE LA RETINA, EVALUADOS CON OCT Y EXPLICABLES CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Ortiz M, Pueyo A, Dongil FJ, et al. Transl Vis Sci Technol 2025;14:14.

El objetivo de este estudio fue desarrollar un método de clasificación de los datos de la retina, evaluados mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), en el contexto del diagnóstico automático de la Esclerosis Múltiple (EM) en estadios iniciales con decisión que pueda ser explicatoria. La base de datos utili-

zada disponía de los registros de 79 pacientes diagnosticados recientemente de EM recurrente-remitente (EM-RR), sin historia de neuritis óptica y de 69 sujetos control apareados por edad. Se llevó a cabo un análisis del grosor (valor promedio de ojo derecho e izquierdo y diferencia inter-ocular) de la capa de fibras nerviosas de la mácula de la retina (CFNmR), capa de células ganglionares maculares (CCGm), capa plexiforme interna macular (CPIm) y capa compleja retinal interna macular (CPRIm). El área macular se dividió en seis zonas. Se combinaron la eliminación recursiva de características (Recursive feature extractan (RFE)) y las Explicaciones aditivas de Shapley (Shapley additive explanations (SHAP), para catalogar los hallazgos relevantes y seleccionar aquellos subgrupos que hacían máxima la clasificación (support vector machine [SVM]). En los 48 aspectos iniciales, 20 se identificaron como clasificadores de máxima exactitud ($n = 0.9257$). Los valores de SHAP indicaban que el promedio de grosor tenía mayor relevancia que la diferencia inter-ocular, que la CCGm y CFNmR son las estructuras más influyentes, y que la banda papilo-macular y el cuadrante superior-temporal son las zonas más afectadas. Los autores concluyen que esta aproximación mejora la tasa de éxito del diagnóstico automático de las fases iniciales de la EM-RR y refuerza la decisión clínica dándole más claridad. Añaden que la evaluación de la estructura retiniana mediante OCT podría constituir un método no invasivo para el diagnóstico en las fases iniciales de la EM, recomendando su implementación en los hospitales y centros sanitarios.

Comentarios

Las alteraciones en la estructura de la capa de la retina en pacientes con EM pueden establecerse mediante la histología, pero también puede hacerse de manera no invasiva, mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT en inglés) y la angiografía OCT. La OCT

detecta el adelgazamiento de la CFNmR, la CCGm y la CPRIm (Lancet Neurol 2017;16:797) (J Neurol 2023;270:1266), incluso en las fases más iniciales de la EM. Se dispone de información sobre la implementación del diagnóstico asistido de la EM, mediante instrumentos de inteligencia artificial que llevan a cabo el análisis de los resultados de la OCT en las fases iniciales de la EM. En este estudio, para seleccionar las zonas más informativas, se utilizan técnicas de inteligencia artificial, eligiendo un subgrupo de características que maximicen la información del clasificador, de forma que la “Recursive feature extraction” (RFE), permite descartar los datos menos relevantes y Shapley additive explanations (SHAP) asigna relevancia a los hallazgos obtenidos.

ASOCIACIONES ENTRE LA EDAD, ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE LOS ERITROCITOS Y MORTALIDAD A LOS 180 DÍAS Y UN AÑO EN PACIENTES CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES HOSPITALIZADOS O INGRESADOS EN UCI: ANÁLISIS DE MEDIACIÓN Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN UN ESTUDIO DE COHORTES

Chen S, Nie R, Shen X, et al. Arthritis Res Ther 2025;27:25.

Como figura en el título del artículo, el objetivo de este estudio fue investigar la correlación entre la edad, los niveles del ancho de distribución de los eritrocitos (ADE) y la mortalidad a los 180 días y un año, en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) hospitalizados o ingresados en la UCI. Los datos clínicos de los pacientes con ACG se extrajeron de la base de datos MIMIC-IV (3.0) (versión 3.0 del Medical Information Mart for Intensive Care-IV),

que es una extensa, anonimizada, colección de registros de salud; incluye información de unos 65.000 pacientes de UCI y más de 200.000 visitas del departamento de emergencias del Beth Israel Deaconess Medical Center, en Boston, Massachusetts, USA, a lo largo de los años 2.008 al 2.022. Para investigar la asociación entre la edad, los niveles ADE y la mortalidad, se realizaron análisis de regresión logística y (de Cox, análisis de supervivencia de Kaplan–Meier (KM), análisis de “franjas cúbicas restringidas” (restrictive cubic spline [RCS]) (supone la transformación de las variables predictoras continuas y proporciona una forma sencilla de crear, contrastar y modelar relaciones no lineales en modelos de regresión), y análisis de los efectos de su mediación, para determinar la relación entre la edad, como variable de exposición y la variable resultado, ACG. Los modelos predictivos se construyeron utilizando algoritmos de aprendizaje automático y un análisis Shelley Additive explanations (SHAP) se aplicó para evaluar las contribuciones de la edad y el ACG a la mortalidad de esta población de pacientes. Las variables seleccionadas se incorporaron a una máquina de aprendizaje donde se utilizaron algoritmos (Decision tree (DT), random forest (RF), extreme gradient boosting survival learner (XGBoost) y support vector machine (SVM)). Para el análisis fueron elegibles un total de 228 pacientes con ACG. En el estudio, la edad y el ADE (ambos con $OR > 1$, $P < 0.05$) como predictores significativos de la mortalidad a los 180 días y un año en los pacientes con ACG estudiados en la regresión logística multivariante. En la regresión multivariante de Cox, ambos, la edad y la ADE (ambos con $HR > 1$, $P < 0.05$) también se vieron como factores de riesgo pronóstico para la mortalidad en ambos periodos de tiempo. El análisis de supervivencia de KM también mostró que los pacientes estudiados presentaban tasas de supervivencia menores, influyendo las dos variables, edad y ADE, com-

parados con pacientes más jóvenes o con menor ADE ($P < 0.0001$). Además, el análisis RCS indicaba una importante relación no lineal entre ADE (umbral: 17.53%) y la mortalidad al año de esta población. Adicionalmente, los niveles de ADE mediaban en pequeña intensidad la relación entre la edad (por cada 10 años de aumento) y la mortalidad a los 180 días y un año en pacientes con ACG hospitalizados o ingresados en UCI. Los resultados de los análisis con instrumentos de aprendizaje automático indicaban que el modelo construido con los algoritmos de “random forest” eran los que obtenían mejores resultados, con AUC-ROC de 0.879. Además, el análisis SHAP reveló que tanto la edad como el ADE contribuyeron de forma significativa a la predicción de la mortalidad en los pacientes con ACG hospitalizados o ingresados con UCI.

Comentarios

Este estudio requiere varios comentarios por su interés. Por una parte, aprovecha la información clínica que se registra de forma habitual en los pacientes durante los periodos de atención sanitaria. Esto supone un ahorro económico, material y de personal en el proceso de investigación, al compartir la información clínica asistencial con la requerida en el proceso de evaluación de la actividad sanitaria, tanto administrativa como investigadora. Por otra parte, la información descriptiva e inferencial se apoya en el análisis estadístico más o menos convencional, pero también en los instrumentos de inteligencia artificial que aplican los algoritmos para establecer relaciones de “causalidad” entre las diferentes variables que se imbrican en la atención de los pacientes. Establecer el pronóstico de una variable tan importante como la mortalidad, en base a datos clínico-analíticos tan asequibles a su recogida, como la edad y la ADE (figura en las determinaciones rutinarias de la analítica sanguínea), puede ser de gran ayuda en la atención posterior de los pacientes.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio
Sánchez
Román ¹



Francisco J.
García
Hernández ^{1,2}



Rocío
González
León ^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279 ¹ y
Servicio de Medicina Interna ²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE Y/O ANTICUERPOS ANTI- SINETASA POSITIVOS: DATOS DEL REGISTRO MYO-SPAIN

Cobo-Ibáñez T, Castellví I, Pros A, et al.
Arthritis Res Ther 2025;27:5.

Este es un estudio multicéntrico transversal, a partir del registro español (Myo-Spain) de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), en el que ha participado un elevado número de Hospitales (30, procedentes de 11 comunidades autónomas). Los autores justifican su trabajo afirmando que, aunque se han empleado numerosos métodos de medida de actividad en pacientes con MII, no se ha realizado esta valoración específicamente en pacientes de reciente diagnóstico y tampoco se ha tenido en cuenta la positividad o no de los anticuerpos antisintetasa (AAS). Su propósito es analizar, como ya se ha hecho con otras variantes de MII, sobre todo dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM), los principales resultados de valoración de la actividad de la enfermedad, y su asociación con otras medidas de actividad, como daño y calidad de vida, en el conjunto de los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (MII) pero

incluyendo aspectos poco considerados previamente, como ya hemos mencionado: el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la positividad o no de los AAS. Para las principales medidas de la actividad de la enfermedad se utilizó un amplio número de escalas e índices. Las principales fueron: escala visual analógica Myositis Disease Activity Assessment (MYOACT), Manual Muscle Test 8 (MMT-8), Physician global activity (PhGA) y actividad extramuscular. Otras medidas de actividad, daño y calidad de vida, incluyeron la actividad global de la enfermedad del paciente, MYOACT muscular, valor de creatin-fosfoquinasa, Health Assessment Questionnaire, daño global valorado por el médico y el paciente, daño global del Myositis Damage Index y el Short-Form Health Survey de 12 ítems (SF-12). Las asociaciones se analizaron utilizando un modelo lineal generalizado multivariado y un modelo de regresión lineal simple.

Se incluyeron en el estudio 554 pacientes con diferentes subclases de MII. Las más frecuentes fueron el síndrome anti-sintetasa (SAS, 38,8%) y la DM (3,5%). Los pacientes se clasificaron en casos incidentes (136 con ≤ 12 meses desde el diagnóstico) y casos prevalentes (418). Del número total, 215 eran AAS-positivos (58 casos incidentes y 157 casos prevalentes). En cuanto a la valoración de los resultados obtenidos, lo razonable, por la complejidad del estudio, es consul-

tar el trabajo en su integridad. Nos limitamos a mencionar las principales conclusiones de los autores: su estudio les sugiere que los principales resultados de la actividad de la enfermedad validados para PM y DM, también podrían aplicarse para otros subtipos de MII como el síndrome anti-sintetasa (SAS). En concreto, PhGA y la actividad extramuscular de la enfermedad no se modifican, en la MII, por la presencia o ausencia de AAS, lo que apoya su uso para la evaluación de la respuesta al tratamiento en el subtipo SAS de MII, en el que la afectación extramuscular es a menudo la predominante o incluso el único tipo de afectación. También comprueban que la actividad de la enfermedad (tanto muscular como extramuscular) es más marcada en pacientes con enfermedad recientemente diagnosticada.

Comentarios

Es un trabajo, denso y extenso con una minuciosa valoración de las distintas escalas utilizadas en pacientes con MII cuando se aplican a un subgrupo especial de pacientes: los de corto tiempo de evolución y los que se caracterizan por positividad de los AAS. Aconsejamos leerlo detenidamente en su versión íntegra.

Acceso libre en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13075-024-03471-x.pdf>

RIESGO DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS RELACIONADOS CON MIOSITIS TRAS LA PANDEMIA COVID-19

García-Bravo L, Prada A, Gutiérrez Larrañaga M, et al. *Biomedicine* 2024;12:2800.

Se trata esta vez de otro trabajo multicéntrico fruto de la colaboración de 11 centros de referencia españoles coordinados por el Departamento de Inmunología del Hospital Clínico de San Carlos, de Madrid. Su objetivo es la realización de un estudio observacional para describir la incidencia de miopatía inflamatoria idiopática (MII) después de la infección o vacunación con SARS-CoV-2 y comparar tasas entre distintas exposiciones.

Se incluyeron muestras sanguíneas de 788 pacientes con sospecha de MII que se sometieron a un estudio exhaustivo de autoanticuerpos detectándose, globalmente, un total de 1209, incluidos los específicos de miositis AEM, que subdividen en anti-aminoacil-t-RNA sintetasa (ARS) y no-ARS, y los asociados a miositis (AAM) utilizando inmunoensayo de transferencia lineal (ITL); para más especificaciones consultar el artículo (se incluyen además en el estudio la valoración de ANAs, ENAs, HLA, enzimas musculares...). Agrupan a los pacientes, según la positividad de anticuerpos detectados, en tres grupos: Grupo I: pacientes con AEM-ARS combinada o no con AAM; Grupo II: pacientes con AEM-No-ARS (combinado o no con AAM), y Grupo III: pacientes con especificidad múltiple (incluye pacientes con dos o más AAM positivos, excluyendo aquellos pertenecientes a los grupos I y II) y por otra parte los clasifican según las distintas modalidades de MII. El estudio identificó distintas frecuencias en anticuerpos ARS en comparación con los períodos previos (publicados) a la pandemia. El anti-PL-7 fue el anticuerpo ARS más frecuente (14,85%), mientras que el anti-Jo-1 fue el menos frecuente (7,23%). Los Anti-MDA5, comúnmente vincu-

lados a la infección por SARS-CoV-2, se detectaron en 11,68%. Se observó positividad de ANA en 60,66%, lo que sugiere un trasfondo autoinmune. Los diagnósticos más frecuentes fueron síndrome anti-sintetasa (SAS) o MII-no-SAS (21,31%), seguido del de otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS; 13,57%). Entre el total de la cohorte, el 91,13% recibió al menos una dosis de vacuna ARN-mensajero (ARNm) contra COVID-19, con una mediana de tres dosis por paciente. Los pacientes con antecedentes de infección o vacunación heteróloga SARS-CoV-2 mostraron una mayor frecuencia de positividad para múltiples autoanticuerpos ($p < 0,05$), lo que refleja firmas inmunes distintas. Concluyen los autores que su estudio proporciona información valiosa sobre los riesgos y fenotipos autoinmunes asociados con la infección y la vacunación contra el SARS-CoV-2, y establece una base para futuras investigaciones sobre MII y su vínculo con los AEM y los AAM.

Comentarios

Los autores comienzan comentando distintas publicaciones que analizan las relaciones entre infecciones virales (especialmente por SAR-COV-2) y el desarrollo de MII (es un buen motivo para leerlo; lo mismo que la extensa discusión) apuntando el incremento del número de estas tras la reciente pandemia y aportan datos sobre la modificación del espectro de autoanticuerpos en relación con el estímulo, bien por infección o vacunación. Se echa de menos (y lo comentan los autores) haber realizado paralelamente un estudio, comparativo, con las mismas características, en situación pre-pandémica ya que muchas de sus deducciones derivan de comparaciones de sus propios datos con los de trabajos distintos. El artículo es un tanto fatigoso de leer por lo que recomendamos abordarlo con paciencia.

Accesible libremente en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11673751/pdf/biomedicines-12-02800.pdf>

MIOSITIS RELACIONADA CON EXPOSICIÓN LABORAL Y RECREATIVA

Parks CG, Wilkerson J, Rose KM, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025 Jan;77(1):104-115.

El objetivo de este estudio fue investigar la exposición, bien ocupacional (trabajos relacionados con polvo de sílice procedente de roca, arena, arcilla, tejas o ladrillos; solventes como gasolina, aceites lubricantes u otros productos derivados del petróleo; benceno, tolueno, tintes y tintas, diluyentes de pintura, barnices, pegamentos y adhesivos; metales pesados, como mercurio o cadmio) o bien recreativa (jardinería, pintura, deporte y actividad al aire libre.... valorando las probabilidad de asociación a distintos fenotipos de miopatía inflamatoria idiopática (MII): dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (IBM), enfermedad pulmonar más fiebre o artritis (EP+) o MII de superposición asociada a enfermedad reumática autoinmune (MO). La muestra incluyó 1.390 pacientes (598 con DM, 409 con PM y 383 con IBM), mayores de 18 años, procedentes de un registro nacional estadounidense (MYOVISION) de pacientes con MII. De estos, 218 (16%) correspondían a EP+ y 166 (12%) a MO. Se calcularon razones de probabilidades ajustadas (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC) y se valoraron los efectos conjuntos con la exposición a tabaco. Los resultados más significativos fueron los siguientes: una alta exposición a sílice se asoció con mayores probabilidades de DM (OR 2,02, IC del 95 % 1,18-3,46), en comparación con los casos con nula exposición: P de tendencia= 0,004), de EP+

(OR 1,75, IC del 95 % 1,10-2,78, frente a casos sin EP; P tendencia de= 0,005) y de MO (OR 2,07, IC del 95%: 1,19–3,61; P de tendencia= 0,020). La exposición de moderada a alta a metales pesados se asoció con mayores probabilidades de tener EP+ (OR 1,49; IC del 95 % 1,00–2,14; P de tendencia= 0,026) y MO (OR 1,59; IC del 95 % 0,99–2,55; P de tendencia = 0,051). Se observó una mayor probabilidad de tener EP+ en fumadores con exposición moderada a alta a sílice frente a no fumadores con exposición baja o sin exposición (evaluación de alta certeza OR 2,53, IC del 95 % 1,31–4,90, P interacción = 0,061).

La conclusión de los autores es que sus hallazgos, basados en una evaluación sistemática de la exposición, sugieren que la exposición ocupacional (sílice y metales pe-

sados), conjugada además con la tabáquica, contribuye al desarrollo de fenotipos adultos de MII, incluidos DM, MO y EP+ bien participantes (estos últimos) del síndrome antisintetasa (SAS) o de otros procesos pulmonares asociados a autoanticuerpos) y que estos hallazgos pueden ayudar a los médicos a identificar pacientes en riesgo para aplicar terapias preventivas o de mitigación temprana.

Comentarios

Desde los trabajos de Bramwell (1914) y Erasmus (1957), es conocida la relación entre inhalación de polvo de sílice (el principal agente lesivo en el trabajo que comentamos) y el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), especialmente (aunque no exclu-

sivamente) esclerosis sistémica (EsS). La asociación entre sílice y MII es bastante más rara (los autores realizan una cuidada revisión). Nosotros estuvimos muy interesados en este tema (Sánchez-Román e t al. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534-8) y detectamos una prevalencia de un 64% de EAS, pero ninguna MII. El trabajo que analizamos es de un gran interés por el considerable número de pacientes que incluye y la exhaustiva revisión que realizan acerca de un ingente número de posibles agentes desencadenantes.

El trabajo es de libre acceso en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/acr.25461?download=true>

NEFROLOGÍA



Adoración
Martín
Gómez ¹



Ana
Ávila
Bernabéu ²



María del Mar
Castilla
Castellano ³



Ana María
Márquez
Ortiz ⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

³ Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

⁴ Instituto López Neya. CSIC. Granada.

ABRIENDO HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA IgA

Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. *N Engl J Med*. 2025 Feb 6;392(6):531-543.

La nefropatía IgA es la nefropatía más prevalente en el mundo, afectando de media a unas 2,5 de cada 100.000 personas/año, aunque la distribución geográfica es muy variable. A pesar de que clásicamente se ha considerado una

patología “benigna”, con riesgo bajo-intermedio de progresión a enfermedad renal crónica terminal, estudios de los últimos años muestran que este riesgo es elevado, siendo el principal factor asociado a progresión la tasa de proteinuria. La patogenia de la nefropatía IgA se basa en la formación de inmunocomplejos circulantes que contienen IgA deficiente en galactosa que se depositan en el glomérulo renal, dando lugar a inflamación,

cicatrización y daño renal. La activación del complemento es uno de los componentes clave de esa inflamación. Hasta fechas recientes el tratamiento de la nefropatía IgA se basaba en antiproteinúricos y, en casos de mal pronóstico, corticoides (sistémicos o de liberación intestinal como la budesónida).

Iptacopan es un potente inhibidor de la vía alterna del complemento (VAC) que se une específicamente al factor B, evitando la

formación del complejo de ataque de membrana (CAM) y de las anafilotoxinas C3a y C5a. Se administra de forma oral. Un ensayo realizado en fase 2 mostró que iptacopan reduce la proteinuria de forma dosis dependiente. El ensayo clínico APPLAUSE-IgAN es un fase III (multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo) donde se analiza el efecto del bloqueo del complemento con iptacopan sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con nefropatía IgA en riesgo de progresión. En el mismo, tras un periodo de optimización de terapia de soporte hasta 3 meses, los pacientes elegibles fueron randomizados 1:1 a iptacopan (200 mg 2 veces al día) o a placebo añadidos a terapia de soporte. Se estratificó la randomización en base a la región geográfica (Asia vs otras regiones), proteinuria basal (UPCR 24 h $< 0 > = 2$ g/g) y FG (30-45 o > 45 ml/min/1,73m² sc). Se incluyó a pacientes con NiGA confirmada por biopsia, y UPCR 24h ≥ 1 pese a optimización de tratamiento de soporte. Se incluyó a una población adicional con TFGe 20-29 ml/min/1,73 m². Los pacientes incluidos fueron vacunados frente a meningococo y neumococo, y frente a haemophilus según criterios locales. El end point (EP) primario del estudio fue el cambio en UPCR 24h a los 9 meses. El EP secundario fue la proporción de pacientes con UPCR < 1 a los 9m. Los EP exploratorios fueron la reducción en UACR 24h, proteinuria total O24 h y nivel de albúmina al mes 9. Se evaluaron también EP de seguridad. Otros parámetros analizados fueron UPCR de la muestra de primera orina de la mañana, hematuria, biomarcadores del complemento y fatiga (reportada por el paciente [FACIT-Fatigue] score).

En este artículo se reportan los resultados del análisis interino, que analiza el efecto de iptacopan sobre la proteinuria (No FG ni otros resultados) a los 9m. 443 pacientes se randomizaron en la población principal del ensayo clínico. De ellos se incluyó a 250 en el análisis

interino y los 443 en el análisis de seguridad. Las características basales fueron similares entre grupos. Esta población tenía una edad media de 39 años, 47,6% fueron mujeres y 51,2% asiáticos. La TFGe (media \pm DE) fue 62.7 \pm 26.0 ml/min/1.73 m² en el grupo iptacopan y 65.5 \pm 26.7 en el grupo placebo. UPCR 24h media fue 1.81 en el grupo iptacopan y 1.87 en el placebo. Al inicio, 12.8% de los pacientes tomaban iSGLT2 (similar en ambos grupos). Más del 99% tomaban IECAs o ARA II. El tiempo medio hasta la biopsia fue de 1,3 años en el grupo iptacopan y 0.8 en el grupo placebo. La población es ampliamente representativa de los pacientes con NiGA en riesgo de progresión. Al momento del análisis, 16.0% vs. 28.0% habían discontinuado el tratamiento en el grupo iptacopan y en el placebo respectivamente. La razón más frecuente fue alcanzar el EP renal compuesto. La iniciación de terapia de rescate o tratamiento alternativa (glucocorticoides u otros inmunosupresores, o iSGLT2) al mes 9 ocurrió en 2 pacientes (1.6%) en el grupo iptacopan group y en 10 (8.0%) en el grupo placebo. Al mes 9, ningún pacientes en el grupo iptacopan y 2 pacientes en el placebo habían iniciado diálisis. Respecto a la proteinuria, iptacopan fue superior a placebo en reducir la UPCR 24h. A los 9 m, la media geométrica de UPCR O24h fue 38.3% más baja en el grupo de iptacopan que en el placebo (media 0.562 vs 0.910 respectivamente); El ratio fue un 37,9% menor en el grupo iptacopan. El efecto del tratamiento respecto al EP 1º fue consistente entre subgrupos (de acuerdo a sexo, region geográfica, UPCR 24, TFGe, uso de iSGLT2 y hematuria basales, score MEST-C y uso previo de glucocorticoides o inmunosupresores). El porcentaje de pacientes con UPCR < 1 a 9m fue superior en el grupo de iptacopan (42.5% vs 21.9%) (OR, 3.12; 95% IC, 1.68 a 5.79). Una tendencia similar se observa en la proporción de pacientes con UPCR $< 0,5$ al mes 9. Los cambios en biomarcadores

de la vía alterna del complemento fueron consistentes con inhibición selectiva de la vía alterna. En el grupo de iptacopan, al mes 9 el CAM urinaria (C5b9u), que había estado elevado al inicio del estudio, se normalizó, la hematuria se negativizó entre los pacientes que la tenían al inicio en 38,7% frente al 16,3% en los grupos iptacopan vs placebo. No hubo diferencias en las puntuaciones de FACIT-Fatiga. La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos, y la mayoría fueron de gravedad leve a moderada. Los más comunes ($\geq 5\%$ de los pacientes) fueron la infección Covid-19, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza e hipertensión (más frecuente en el grupo de placebo). No se observó un mayor riesgo de infección (33,8% en el grupo iptacopan y 38,5% en el placebo). Las infecciones por bacterias encapsuladas ocurrieron en menos del 0,5% de los pacientes; todos se recuperaron con antibióticos. Pocos pacientes (2,7% en cada grupo) interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos en ambos grupos. La presión arterial se mantuvo constante en ambos grupos durante todo el ensayo.

Comentarios

La presencia de complemento en los glomerulos de pacientes con nefropatía IgA se conoce desde hace mucho tiempo, pero existe evidencia creciente de que su activación juega un papel fundamental en la inflamación glomerular y el daño tubulointersticial. El CAM provoca apoptosis y alteración de la barrera de filtración glomerular, dando lugar a cicatrización glomerular, y su formación en las células del epitelio tubular y la exposición a C5a contribuyen a la lesión tubulointersticial.

En este ensayo, el iptacopan, un inhibidor de la VAC, consiguió una reducción significativa de la proteinuria de 38,3 % en relación con placebo, lo que probablemente se traducirá en beneficios para la función renal. Esta mejoría aceleró la aprobación de iptacopan para el trata-

miento de la nefropatía primaria por IgA por la FDA. Según los análisis secundarios, la reducción de la proteinuria fue rápida (2ª semana), y continua hasta el mes 9, siendo concordante con los parámetros de inhibición de VAC por parte de iptacopan (C5b-9 urinario).

El efecto del tratamiento con iptacopan sobre la proteinuria fue consistente en todos los subgrupos, incluidos los pacientes de Asia y otras regiones fuera de Europa. Los pacientes del ensayo tenían un tiempo menor desde la biopsia que otros ensayos de NlgA, lo que apoya la evaluación del efecto del tratamiento, y se incluyó a 50% de pacientes asiáticos, por lo que se evalúan diferentes fenotipos de la enfermedad.

Los pacientes en el grupo de iptacopan que recibían inhibidores de SGLT2 al inicio del estudio presentaban reducción de proteinuria similar a los que no los tomaban, por lo que habrá que evaluar con más tiempo los beneficios de la terapia combinada (en relación a supervivencia renal, parámetros cardiovascular, etc). El tratamiento fue seguro, sin observar aumento de infecciones, aunque todos los pacientes estaban vacunados frente a gérmenes encapsulados.

Este ensayo continuará hasta los dos años.

Este ensayo apoya la hipótesis de que la vía alternativa del complemento juega un papel importante en el daño renal en Nefropatía por IgA, y el empleo de iptacopan puede representar un tratamiento dirigido para pacientes con nefropatía por IgA mediante el bloqueo del complemento.

Actualmente se están realizando varios ensayos con fármacos para la nefropatía IgA. Algunos ya han conducido a la aprobación de tratamientos, como la budesonida oral de liberación dirigida, que redujo la proteinuria 27 % a los 9 meses y disminuyó la pendiente total de eGFR de 2,95 ml/min/año durante 2 años), sparsentan (una combinación de inhibidor de endotelina-antagonista del receptor de angio-

tensina, con 41% de reducción de la proteinuria a los 9 meses y disminución de la pendiente total de eGFR 1,0 ml/min/año en comparación con irbesartán). Por el contrario, un ensayo con narsoplimab, un inhibidor de la vía de las lectinas, fue discontinuado, ya que no redujo la proteinuria en comparación con placebo. Otros bloqueantes del complemento se están ensayando también en nefropatía IgA, como ravulizumab (bloqueante de C5 que evita la formación de CAM y la liberación de C5a) o pegcetacoplan (bloqueante directo de C3), cemdisiran (que suprime la producción hepática de C5). Todos ellos prometedores, pero pendientes de resultados de ensayos en fase III.

Estos estudios abren un amplio abanico de posibilidades en el tratamiento de una patología en la que hasta fechas recientes tenía un tratamiento muy limitado y poco efectivo, como es la nefropatía IgA.

GENÉTICA DE LAS VASCULITIS

González-Gay MA, Heras-Recuero E, Blazquez-Sanchez T, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024;38(4):101969.

La etiología de las vasculitis sigue sin estar completamente clara y, hasta el momento, múltiples factores parecen contribuir a su desarrollo. Dentro de la predisposición genética, las asociaciones genéticas más fuertes con las vasculitis se encuentran en la región del antígeno leucocitario humano (HLA), lo que sugiere un papel clave del sistema inmunológico en la patogénesis de estas enfermedades. Sin embargo, cada tipo de vasculitis presenta asociaciones genéticas específicas que reflejan diferencias en los mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo.

En este comentario, se aborda el componente genético de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos AAV, ya sea, PR-3 y MPO.

Asociación con el HLA. Las AAV presentan una fuerte asociación con genes de la región HLA, especialmente con HLA-DPB1*0401 en Glomerulomatosis con Poliangeitis (GPA). También se han identificado asociaciones con HLA-DPA1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1. En estudios en poblaciones asiáticas, HLA-DRB1*0901 ha mostrado asociación con poliangeitis microscópica (MPA) y MPO-ANCA.

Más recientemente, se ha descubierto que HLA-DPB1*0401 no solo está vinculado con la susceptibilidad a GPA, sino también con un mayor riesgo de recaídas en pacientes ANCA-PR3.

Genes no-HLA. Fuera de la región HLA, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han confirmado algunas de las asociaciones previamente descritas por estudios de genes candidatos y también han permitido identificar nuevos loci de riesgo genético para la AAV. La mayoría de estos estudios se centraron principalmente en pacientes con GPA o MPA. En este sentido, se han identificado asociaciones genéticas consistentes en los siguientes genes:

- SERPINA1*, que codifica una serina proteasa inhibidora que protege los tejidos contra la actividad enzimática de las células inflamatorias. Los portadores del alelo Z de este gen presentan un mayor número de órganos afectados y tasas de mortalidad más altas en comparación con los no portadores.
- PTPN22*, codifica una fosfatasa linfocitaria (LYP) que actúa como un regulador negativo de la activación de las células T. Una variante de cambio de sentido en este gen (Arg620Trp) ha sido asociada tanto con GPA como con MPA
- PRTN3*, que codifica el autoantígeno proteinasa 3 (PR3)
- SEMA6A*, una semaforina transmembrana cuya función aún no está completamente clara
- CTLA4*, que codifica una proteína que actúa como un regulador

negativo de la activación de las células T al unirse a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígeno

—*BACH2*, un factor de transcripción involucrado en la regulación de la expresión génica asociado con MPO-ANCA+ GPA/MPA.

Al igual que ocurre en la región HLA, tanto *SERPINA1* como *PRTN3* mostraron asociaciones más fuertes con el estado de autoanticuerpos (anti-PR3 y anti-MPO) que con entidades clínicas específicas.

Por otro lado, se han descrito loci específicamente asociados con la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA), algunos de los cuales también estaban vinculados al asma. Los estudios genéticos han puesto de manifiesto que EGPA puede dividirse en dos síndromes genética y clínicamente distintos, la EGPA MPO-ANCA+, caracterizada como una enfermedad autoinmune eosinofílica con características clínicas compartidas y una asociación con HLA-DQ similar a la de AAV MPO-ANCA+, y la EGPA ANCA-negativa, que podría tener su origen en una disfunción de la mucosa o de las barreras inmunológicas. Esta distinción resalta la heterogeneidad dentro de la EGPA. Uno de los loci de riesgo identificados mediante GWAS fue *IRF1/IL5*, el cual estaba asociado con el grupo de EGPA ANCA-negativa, pero no con el grupo EGPA MPO-ANCA+. Curiosamente, la interleuquina-5 (IL-5) es una citoquina Th2 prototípica que induce la activación y prolongación de la supervivencia de los eosinófilos.

Comentarios

La genética de la AAV es un campo reciente con gran potencial para mejorar la comprensión de la enfermedad y su manejo clínico. Los estudios genéticos han demostrado que los distintos subtipos de AAV tienen bases genéticas específicas. Por ello, las investigaciones futuras deberían enfocarse en analizar estos subgrupos en lugar de considerar la AAV como un conjunto homogéneo.

Para lograrlo, se necesitan cohortes homogéneas con mayor número de pacientes, diferenciados según la positividad para PR3-ANCA o MPO-ANCA. También es crucial estudiar el grupo ANCA-negativo, que ha sido poco explorado en estudios genómicos, con el fin de comprender mejor la patogénesis de la granulomatosis y la vasculitis no asociada a ANCA. Además, los estudios en poblaciones no europeas ayudarían a esclarecer diferencias geográficas y étnicas, particularmente en el caso de la vasculitis MPO-ANCA-positiva, más frecuente en Asia Oriental.

Otro aspecto clave es la correlación entre la genética y las manifestaciones clínicas, lo que podría ayudar a explicar la variabilidad en la afectación de órganos entre los pacientes. Con el auge de nuevas terapias dirigidas y la necesidad de reducir la toxicidad de los tratamientos tradicionales, resulta fundamental identificar los factores genéticos asociados con la evolución clínica para optimizar los enfoques terapéuticos personalizados.

Actualmente, las pruebas genéticas en AAV se emplean exclusivamente en investigación y no tienen aplicación en el diagnóstico o pronóstico individual. Sin embargo, la aplicación de herramientas como los “polygenic risk scores” podría mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con AAV, facilitando una aproximación más personalizada a su manejo clínico.

En conclusión, los estudios genéticos han identificado asociaciones importantes en la AAV, como la relación entre PR3-ANCA y variantes de PR3, y la conexión entre EGPA y genes de eosinofilia y asma. Las diferencias genéticas entre los subtipos ANCA-positivos y ANCA-negativos respaldan la necesidad de una reclasificación de la AAV basada en el perfil de ANCA. Las investigaciones futuras en genética contribuirán a mejorar el conocimiento y manejo de la enfermedad.

AVANZANDO HACIA UNA BIOPSIA LÍQUIDA PARA LA NEFRITIS LÚPICA

Hiramoto K, Saito S, Hanaoka H, et al. *Arthritis Rheumatol.* online Sept 24, 2024. doi:10.1002/art.43017

Este estudio es innovador, a través de un análisis proteómico, identifica biomarcadores urinarios en pacientes con nefritis lúpica (NL) que se correlacionan con la histológica renal, permitiendo identificar las lesiones activas y crónicas.

Se analizaron muestras de orina de pacientes con NL activa para detectar 1,305 proteínas mediante un ensayo proteómico basado en aptámeros. Primero, se identificaron 5 subgrupos histológicos basados en el análisis de 20 parámetros histopatológicos. Grupo 1: lesiones extracapilares (semilunas, necrosis fibrinoide). 2: endocapilares (hipercelularidad endocapilar, neutrófilos, depósitos subendoteliales y cariorexis). 3: membranosas y mesangiales. 4: tubulointersticiales. 5: otras. Posteriormente, se evaluó la correlación con las proteínas urinarias. Las proteínas candidatas se validaron en una cohorte independiente con técnicas de ELISA. Dicha validación confirmó que los niveles urinarios de calgranulina B, MCP-1 e IGFBP-5 pueden predecir de manera específica la presencia y gravedad de lesiones glomerulares activas, inflamación intersticial y fibrosis intersticial, respectivamente.

La tinción inmunohistoquímica en las biopsias reveló la localización de estas proteínas. La calgranulina B se localizó en la hipercelularidad endocapilar y las semilunas, pero no en las lesiones tubulointersticiales. Además, los glomérulos sin estas lesiones activas mostraron mínima expresión de calgranulina B. Las biopsias con gran inflamación intersticial, expresaron MCP-1 en las células epiteliales tubulares, pero no en células infiltrantes. IGFBP-5 se localizó en fibroblastos en zonas de fibrosis intersticial y en células epiteliales tubulares normales. Ni MCP-1 ni IGFBP-5 se detectaron en los glomérulos.

Comentarios

Los niveles urinarios de calgranulina B (proteína vinculada a neutrófilos y monocitos) se asociaron con lesiones glomerulares activas en la NL. Además, la tinción inmunohistoquímica mostró su localización en las células infiltrantes del glomérulo. Estos hallazgos indican que los niveles urinarios de calgranulina B pueden reflejar con precisión la patología renal.

MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1) es una quimiocina secretada por monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales vasculares, que desempeña un papel clave en la activación y migración de monocitos. Este estudio confirmó que la concentración urinaria de MCP-1 se correlaciona con la inflamación intersticial, destacando su potencial como biomarcador en la nefritis lúpica.

IGFBP-5, miembro de la familia de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), regula su señalización y se ha relacionado con la enfermedad renal crónica. Además, IGFBP-5 promueve la fibrosis pulmonar y participa en la remodelación tisular. Este estudio, demuestra por primera vez que los niveles urinarios de IGFBP-5 pueden predecir la gravedad de la fibrosis intersticial en el tejido renal.

La utilidad clínica de los niveles urinarios de calgranulina B, MCP-1 e IGFBP-5 aún no se ha confirmado. Se necesitan estudios a largo plazo para analizar su relación con la evolución de la enfermedad y su posible papel pronóstico.

ESTEROIDES EN NEFRITIS LÚPICA. NON-STOP DE REVISAR LA DOSIS

Gabriel Figueroa-Parra, María C. Cuéllar-Gutiérrez, Alain Sanchez-Rodriguez, et al. *Arthritis & Rheumatology* 2024; 76:1408–1418.

De forma retrospectiva, se recogieron datos de grandes ensayos clínicos (ECA) de nefritis lúpica biopsia-

da y tratada con esteroides + MMF/CF y seguidamente glucocorticoides (GC) + MMF/AZT. Sólo se escogieron estudios que tuvieran protocolizada la dosis de esteroides. Midieron la dosis inicial de glucocorticoides, la manera de disminución progresiva de dosis y la administración o no de pulsoterapia. Las variables resultado analizadas fueron: Respuesta Completa (RC: proteinuria < 0.5g/d y estabilización/mejoría de creatinina), Infecciones graves (que generaran ingreso, fallecimiento o necesidad de antibioterapia) y Muerte, a los 6 y 12 meses.

Se incluyeron un total de 3231 pacientes de 15 ECA. Se realizaron dos tipos de análisis. El metanálisis clásico usó las variables independientes dicotomizadas, siendo las dosis de inicio analizadas 30mg sin/con pulsoterapia, 60mg sin/con pulsoterapia (pulsoterapia ≥ 750 mg de media por pulso). También se analizó la velocidad de descenso de dosis (rápida o lenta según hubieran llegado o no a 7.5mg/día en la semana 16). La meta-regresión modifica la dicotomización en variables continuas.

En el metanálisis no encuentran diferencias significativas en ninguna de las variables resultado, salvo para muerte y descenso rápido de la dosis de corticoides. Numéricamente sí encuentran mayor RC a los 6 y 12m pero también mayor infecciones a los 6 y 12m, y muerte a los 6m con la pauta de descenso lenta, lo cual tiene mayor plausibilidad biológica, pero con la que obtienen significación es sólo con la pauta de descenso rápida y la muerte a los 12m.

En la meta-regresión, sin embargo, sí encuentran una asociación positiva entre la dosis inicial de corticoides y las tres variables resultado: RC, infecciones y muerte. A mayor dosis inicial de GC, mayor RC pero también mayor infecciones y mayor muerte, todas las variables a los 6m, no a los 12m. El añadir pulsos de esteroides mejoró el ratio de RC a los 6m, no modificó la asociación en el caso de infecciones salvo si se daban junto con >40mg/día de corticoides orales y sí la de muerte a los 6m.

Refieren que la mayoría de los estudios conseguían dosis de GC < 10mg a las 24-26sem, atribuyendo a ese factor el no conseguir significación en los análisis a los 12m. También refieren que la mayoría de estudios que usaban dosis bajas de GC utilizaban el MMF como inmunosupresor.

Concluyen que dosis elevadas iniciales de corticoides en la NL se asoció a mejores variables resultado renales a coste de mayor número de infecciones y muerte.

Comentarios

La meta-regresión modifica las variables independientes a cuantitativas continuas, en lugar de dicotómicas como hace el metanálisis, lo que le da mayor poder estadístico, reduce el potencial de error y requiere menos observaciones para detectar el mismo efecto, comparado con la dicotomización de los datos. Es por ello que justifican en la discusión la diferencia entre la significación no conseguida al realizar el metanálisis y sí al usar la meta-regresión.

Los autores sugieren usar protocolos que incluyan pulsos de esteroides (dosis no definida) y continuar con 40mg/día (o 0.6-0.7mg/kg/día) pero individualizar según riesgo de infección. Añadiría también según hallazgos en la biopsia renal, si existe síndrome nefrótico o insuficiencia renal y las manifestaciones extrarrenales. Pero, antes de todo esto, es importante tener en cuenta que **no se han analizado por separado los estudios con doble terapia vs. triple, ya sea el tercer componente anticalcineúrico o biológico**. Esto puede ser lo más importante a tener en cuenta para analizar los resultados y para estudios próximos. Además, la pulsoterapia era de ≥ 750 mg de media por pulso, ya que en la actualidad, en vida real en nuestro medio, la dosis habitual suele ser de 250-500mg/pulso). No se han analizado tampoco pautas consistentes en dosis orales altas sin pulsoterapia vs. pulsoterapia + dosis bajas, como es la tendencia actual.

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo
Muñoz
Medina ¹



Javier
de la Hera
Fernández ²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

² ¿ES NECESARIA LA PROFILAXIS DE PNEUMOCYSTIS JIROVECIÍ EN PACIENTES CON LUPUS?

Yiran Jiang et al. The Journal of Rheumatology. 2025. 1 p jrheum.2023. DOI: 10.3899/jrheum.2023-1038

Los autores analizan la incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). De forma histórica en los diferentes estudios la incidencias de PJP son muy variables entre 4-50 casos al año por cada 1000 pacientes; sin embargo, en estudios más recientes la incidencias es mucho menor 0,8 casos por 1000 pacientes-año. Del mismo modo la indicación de profilaxis del PJP ha sido muy variable en las diferentes series con indicaciones que varían entre el 11 y 36%. Estas discordancias no son más que fruto de las dudas en su indicación y del riesgo de la misma en caso de indicarla incrementando los casos de reacciones cutáneas, afectación hematológica, toxicidad hepática, alteraciones electrolíticas y toxicidad renal.

Para dar más luz en este sentido los autores analizan retrospectivamente bases de datos electrónicas que incluyen información de 108 millones de pacientes en 67 instituciones de salud de Estados Unidos permitiendo analizar una gran cohorte representativa de pacien-

tes con LES. Identifican una cohorte de 6.017 pacientes que inician tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides (GC), micofenolato mofetilo (MMF) y/o ciclofosfamida (CYC) que siguen durante los primeros 6 y 12 meses desde el inicio del mismo, momento crítico en el riesgo de desarrollo de la infección. El 86% eran mujeres, y el 35.5% se identificaron como afroamericanos. La edad promedio fue de 43 años. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con MMF (86.6%), en un porcentaje menor CYC (8.4%) o una combinación de ambos (5.1%). Aproximadamente el 27% de los pacientes recibieron algún tipo de profilaxis, siendo trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) el más común (n 1126, 18.7%), atovaquona (n 203, 3.4%), dapsona (n 202, 3.4%), pentamidina (n 49, 0.8%).

Durante los primeros seis meses, se identificaron solo 5 casos de PJP, lo que representa una incidencia de 1.8 casos por cada 1000 pacientes-año. En el seguimiento de 12 meses, no se reportaron casos adicionales, lo que reduce la incidencia acumulada a 1.1 casos por cada 1000 pacientes-año. Cuatro de los cinco pacientes afectados tenían enfermedades pulmonares estructurales, como enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque uno de los pacientes falleció, la mayoría respondió al tratamiento y solamente 1 paciente recibió profi-

laxis contra PJP antes de desarrollar la infección.

También se analizó el impacto de la profilaxis en la incidencia de eventos adversos. El uso de profilaxis contra PJP se asoció con un aumento significativo de eventos adversos. Entre los más relevantes destacan: neutropenia HR 2.5 (95% CI 1.4-4.4), leucopenia HR 1.9 (95% CI 1.3-2.8), nefropatía HR 1.7 (95% CI 1.4-2.1), hiperpotasemia HR 1.4 (IC 95% 0.9-2.0), metahe-moglobinemia HR 11.9 (95% CI 1.6-87.0). Otros efectos adversos, como infecciones por *Clostridium difficile*, rash, toxicidad hepática, trombocitopenia, también fueron más frecuentes en el grupo con profilaxis, aunque en menor medida.

Estos hallazgos refuerzan las preocupaciones sobre la seguridad del TMP-SMX, particularmente en pacientes con LES, quienes tienen una mayor susceptibilidad a reacciones adversas y de hipersensibilidad o inmunomediadas relacionadas con las sulfamidas.

En comparación con otros estudios, los resultados son concordantes con otras publicaciones recientes tanto americanas como en Taiwán y Hong Kong que también encontraron una baja incidencia de PJP en poblaciones similares; 0,14, 0.26 y 0.8 casos por cada 1.000 pacientes-año, respectivamente. Sin embargo, contrastan con estudios de Corea del Sur, donde se reportaron tasas más altas (24 casos

por cada 1000 años-persona), posiblemente debido a diferencias en las prácticas clínicas, la prevalencia regional de PJP y el uso de GC en dosis más altas.

El artículo también destaca la necesidad de equilibrar los beneficios de prevenir una infección rara pero potencialmente grave, con los riesgos de efectos adversos significativos asociados a la profilaxis. Esto subraya la importancia de personalizar las decisiones médicas mediante una evaluación cuidadosa de los riesgos individuales.

Comentarios

El estudio confirma que la incidencia de PJP es una complicación extremadamente baja en pacientes con LES en tratamiento inmunosupresor activo incluyendo las pautas de inducción habituales, no recomendando en absoluto una profilaxis universal debido el bajo riesgo de desarrollar esta infección y la alta incidencia de eventos adversos asociados relacionados con la misma.

Viene a reforzar nuestra práctica clínica habitual y nuestra experiencia clínica con casos de PJP en nuestros pacientes con LES prácticamente contados con los dedos de una mano y de la “mala relación” que ellos tienen con TMP-SMX. Así que en esta estrategia personalizada, el principal factor de riesgo para pensar en su uso serían los pacientes con enfermedades pulmonares estructurales (EPID, bronquiectasias, alteraciones cicatriciales pulmonares, EPOC) y que precisen un alto grado de inmunosupresión. Vemos además, cómo los casos se producen principalmente en los primeros 6 meses después de la inducción siendo a partir de dicho período cuando se podría retirar el tratamiento profiláctico en los contados casos que así se decidiera iniciar.

Este análisis nos proporciona evidencia valiosa para guiar las prácticas clínicas y optimizar la atención en pacientes con LES, promoviendo un uso más racional y seguro de la profilaxis contra PJP.

1 PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE AISLAMIENTOS PULMONARES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS E INFECCIÓN EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Shu CC et al. Clin Exp Rheumatol. 2024 May;42(5):1006-1014. doi:0.55563/clinexp Rheumatol/c4oq1k.

Se nos plantea en el artículo elegido un estudio retrospectivo de pacientes con Enfermedad autoinmune sistémica (EAS) y enfermedad pulmonar intersticial para evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de aislamientos pulmonares de Micobacterias no tuberculosas (NTM), tanto en contexto de enfermedad como colonizantes, diferenciando estas últimas como NTM-PI y enfermedad como NTM-LD.

Evaluaron un grupo variado de EAS: polimiositis, dermatomiositis, AR, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y vasculitis.

Se obtuvieron muestras de esputo para cultivo de NTM en 258 pacientes contabilizándose como NTM-PI 20.9% y NTM-LD 8.1%. Siendo las enfermedades autoinmunes evaluadas fueron: Artritis reumatoide (AR) – 32.2% de los pacientes, Síndrome de Sjögren primario – 26.7%, Polimiositis o dermatomiositis (PM/DM) – 13.6%, Lupus eritematoso sistémico (LES) – 6.6%, Esclerosis sistémica (ES) – 7.0%, Vasculitis sistémica – 3.5%. Al evaluar los factores de riesgo en análisis multivariable se establece que para tanto para NTM-LD como para NTM-PI, la enfermedad renal crónica y la EPOC son los principales factores de riesgo.

Divide los fármacos biológicos en: Los Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csFAME) incluyen hidroxycloquina, sulfasalazina, metotrexato y leflunomida; los FAME biológicos (b-FAME) contienen anti-

TNF (golimumab, adalimumab, etanercept, certolizumab) y no anti-TNF (tocilizumab, abatacept, rituximab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, dupilumab, omalizumab); los FAME sintéticos dirigidos (tsFAME) incluyen tofacitinib y baricitinib; y los inmunosupresores (excepto los glucocorticoides) incluyen azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato de mofetilo. Y aparte diferentes dosificaciones de corticoides.

El uso b-FAME se asoció con más frecuencia con NTM-PI pero no con NTM-LD. En este aumento de frecuencia de aislamiento llama la atención que no solo los fármacos antiTNF que clásicamente se han relacionado con infecciones por micobacterias están implicados en estas infecciones sino también otras familias de fármacos biológicos.

En contra de lo que cabía esperar, otras familias de inmunosupresores convencionales y el uso de corticoides no se ha relacionado con ninguna de las dos situaciones propuestas.

No se identificó diferencia en mortalidad ni en incidencia de neoplasia pulmón. La ausencia de aumento de mortalidad a largo plazo hace pensar que pueden existir otros factores no identificados en este trabajo.

Es uno de los primeros trabajos que de manera sistemática pretende aclarar la prevalencia y factores de riesgo de NTM tanto en aislamiento como provocando enfermedad en afección pulmonar intersticial por enfermedad autoinmune sistémica, en un momento en el que cada vez se presenta como una patología más frecuentemente diagnosticada. Llama la atención por la relevancia que supone no solo el aislamiento sino la enfermedad que puede suponer un agravamiento en el curso de la enfermedad pulmonar subyacente, dado la progresión de NTM-PI a NTM-LD

El estudio tiene limitaciones como el que sea retrospectivo, en una zona geográfica concreta, hay un sesgo de selección porque se estudió solo aquellos que tuvieron una causa para la toma de muestra de

esputo y cultivo microbiológico. No se informa de la gravedad de la enfermedad intersticial pulmonar.

Comentarios

Ante la cada vez mayor frecuencia y facilidad de aislamiento de NTM por técnicas microbiológicas más precisas utilizadas en la práctica clínica habitual, se hace necesario prestar una especial atención a los factores de riesgo que pueden hacer de ellas un problema de entidad en los enfermos con afectación intersticial pulmonar en contexto de enfermedades autoinmunes sobre todo en determinadas situaciones.

Hace ver la necesidad de estratificación de riesgo para ser más activos en la búsqueda y tratamiento precoz (si se decide la implicación

patológica del aislamiento) de NTM en este grupo de paciente con el consiguiente beneficio sobre la evolución y gravedad de la clínica si bien no queda claro que se incida mayor mortalidad.

Creo que merece la pena tener en cuenta el artículo en tanto en cuanto identifica un problema infraestimado y que incide en el deterioro de la función respiratoria de los pacientes seleccionados, no siempre será por causa inflamatoria, sino que también podría ser causado por sobreinfección de MNT. Sobre todo, en pacientes cuyas comorbilidades sean enfermedad renal crónica y EPOC, y seleccionando como más relacionados algunos de los fármacos inmunosupresores en concreto, y no tanto con el uso de corticoides como clásicamente se tiene asumido.

Aunque la mortalidad no se ve influida, es suficiente información para realizar un seguimiento y vigilancia por el empeoramiento en la función respiratoria en particular y en la clínica en general. Además, favorece la atención del paciente y el trabajo multidisciplinar con las unidades en enfermedades autoinmunes sistémicas, enfermedad intersticial pulmonar y las de enfermedades infecciosas. Equipos multidisciplinarios que cimentan la solidez del trabajo médico en equipo.

(Nos hemos fijado en un artículo realizado en Taiwán, que en ocasiones nos vemos tentados a no observar por pertenecer a las antípodas de nuestra localización geográfica, pero finalmente nos aporta su desarrollo y conclusiones. Es interesante apreciar el trabajo realizado lejos de nuestras fronteras).

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez



Paloma Rivera de Zea



Carmen Alba Linero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

PAPEL DE LA EDAD EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA UVEÍTIS

Samalia P., Sims J., Niederer R. Am J Ophthalmol 2025 16;272:58-66.

Resumen: el objetivo principal de este estudio fue determinar los patrones de uveítis más frecuentes en función de la edad. En segundo lugar, estudiar los tratamientos y complicaciones en función de los patrones asociados a la edad. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó 4395 pacientes con uveítis, de un mismo centro. La mediana de edad en la presentación fue de 45.1 años. Las causas infecciosas fueron más

frecuentes en jóvenes entre 0-19 años y en mayores de 60 años. La toxoplasmosis fue la causa de uveítis infecciosa más frecuente en jóvenes (12.5%) y el virus del herpes zoster en mayores de 40 años. Los síndromes mascarada demostraron una asociación significativa con el aumento de la edad ($p < 0.001$). Los pacientes más jóvenes precisaron con más frecuencia tratamiento ahorrador de corticoesteroides ($p < 0,001$) y cambio de medicación respecto a la inicial ($p < 0.001$). Los pacientes más mayores presentaron mayor predisposición al edema macular quístico ($p < 0,001$) y la catarata ($p < 0.001$), mientras que los jóvenes a desarrollar sinequias

posteriores ($p = 0.001$), papilitis ($p < 0.001$) y membranas neovasculares coroideas ($p = 0.002$).

Comentarios

La mediana de la edad en la presentación de la uveítis fue de 45.1 años, lo que refleja que afecta principalmente a pacientes en edad laboral. En los pacientes entre 0-19 años las causas infecciosas más frecuentes fueron Toxoplasmosis (12.7%), virus del herpes zoster (4.7%) y Bartonella (3.2%). Sin embargo, el virus del herpes zoster supuso un 20.5% en pacientes de 60-79 años y un 38.6% en mayores de 80 años). En cuanto a la Toxoplasmosis, su presentación puede variar con la edad, asocián-

dose la edad más avanzada a peor visión y lesiones retinianas más periféricas con aumento de la actividad inflamatoria. Por otra parte, en jóvenes se asocia con más frecuencia a lesiones centrales y enfermedad bilateral. De forma similar, la mayor debilidad del sistema inmune con la edad puede alterar el aspecto clínico de las patologías, como la ausencia de rash vesicular en el herpes zoster, lo que puede retrasar la sospecha clínica y por tanto el comienzo del tratamiento.

La mayoría de los pacientes presentaron uveítis no infecciosas, con pico entre los 20 y los 59 años. La edad juega un importante papel en el riesgo de la autoinmunidad, ya que la mayoría de patologías autoinmunes ocurren cuando la inmunocompetencia disminuye y cesa la formación de células T en el timo.

Las uveítis asociadas al HLA B27 ocurrieron en el 21.7% del total de pacientes, y pudo encontrarse en todos los grupos de edad, aunque con una mayor tasa en el grupo de 20-39

años, y menor en personas mayores (9.6% en pacientes de 60-79 años y 5.1% en mayores de 80 años).

La sarcoidosis fue una etiología prevalente en todos los grupos de edad, excepto en la población pediátrica. Aunque varios estudios han observado una distribución bimodal de la sarcoidosis, con picos entre los 20-30 años y los 50-60 años, eso no se observó en este estudio. Otras causas que se encontraron fueron la artritis idiopática juvenil (0.7%), síndrome TINU (1.0%), uveítis inducida por fármacos (1.0%), síndrome mas-carada (0.6%), las dos primeras con mayor prevalencia en jóvenes y las dos últimas en mayores.

Respecto al tratamiento, los pacientes jóvenes precisaron con mayor frecuencia terapia ahorradora de corticoesteroides, siendo el metotrexato el fármaco más utilizado.

En cuanto a las complicaciones, cabe destacar que a pesar de que la hipertensión ocular fue significativamente más frecuente en los pacientes más mayores ($p < 0.001$),

las tasas de glaucoma uveítico fueron estables en todos los grupos de edad. Esto podría deberse a que el virus del herpes zoster puede producir una elevación de la presión intraocular transitoria, y es más frecuente en edades más avanzadas. Los pacientes más jóvenes presentaron papilitis con mayor frecuencia ($p < 0.001$), y además la papilitis fue un factor predictor de pérdida de visión en el grupo pediátrico. La membrana neovascular coroidea fue una complicación hallada con más frecuencia en pacientes jóvenes, y principalmente asociada a síndromes que afectan la retina externa/epitelio pigmentario de la retina/interfaz coroidea, como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y la coroiditis punctata interna.

La principal limitación del estudio es que tiene un diseño retrospectivo. No se analizó el riesgo de catarata en función del tipo de catarata y tampoco se tuvo en cuenta el embarazo, que puede tener impacto en el sistema inmunológico.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román¹



Francisco J. García Hernández^{1,2}



Rocío González León^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹ y Servicio de Medicina Interna², Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

INFLUENCIA DEL MICROBIOMA INTESTINAL SOBRE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR O TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Thenappan T, Kenneth Weir K. *Physiol. Res.* 2024;73 (Suppl. 2): S477-S485.

La influencia de las modificaciones en la composición de la microbiota intestinal (conjunto de organismos

que lo colonizan) en la salud del individuo, es un tema de creciente interés. La microbiota intestinal, compuesta de un número elevadísimo de bacterias (10^{14} , con un peso aproximado de entre 300 y 600 g), con unas 400 especies de ellas distintas, además de virus y hongos, el 95 % alojados en el colon, actúa simbióticamente con el organismo confiriéndole una importante serie de ventajas: protec-

ción frente a bacterias patógenas; mantenimiento de sistema inmune; digestión de alimentos; producción de vitaminas; y regulación del metabolismo, del balance energético y de la secreción de neurotransmisores intestinales. Todo ello fundamental para el desarrollo de los procesos vitales. La alteración del microbioma (es decir la microbiota, el conjunto de sus genes y sus metabolitos), con el consiguiente

desequilibrio entre las distintas cepas bacterianas (disbiosis) se puede producir por diferentes factores: mala alimentación, sedentarismo, estrés, contaminación ambiental, exceso y mal uso de antibióticos, etc. Estas circunstancias pueden provocar desregulación inmunológica e inflamación sistémica crónica, a través de toxinas y metabolitos bacterianos por lo que el organismo puede verse afectado y estar expuesto aun mayor riesgo de que se produzcan infecciones y se desarrollen enfermedades autoinmunes, hipertensión, obesidad, diabetes, algunos cánceres digestivos, Parkinson, etc. El trabajo que comentamos, de autores pertenecientes al Departamento de Medicina (División Cardiovascular) de la Universidad de Minnesota (EEUU), analiza la posible relación entre alteraciones del microbiota intestinal y desarrollo o empeoramiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se inicia con unas afirmaciones acerca del componente inflamatorio subyacente en los vasos pulmonares en estos pacientes, pero lo cierto es que basados fundamentalmente en investigación animal preclínica. El artículo expone a continuación una descripción somera de las funciones del microbiota intestinal (ampliando lo apuntado al inicio de ese comentario) pasando luego a especular acerca de las posibles relaciones entre microbioma e HTP (lo que denomina el *eje intestino-pulmón*) expresado gráficamente en la figura 1. En comparación con los controles sanos, los pacientes con HAP tienen un microbioma intestinal menos diverso y más pro-inflamatorio, con una relativa reducción de taxones (agrupaciones por afinidad) antiinflamatorios beneficiosos, y niveles plasmáticos en que predominan metabolitos proinflamatorios. Ello influiría sobre la inflamación y remodelación vascular. Estas afirmaciones se basan sobre todo en experimentación animal preclínica y en un modelo especial de HTP, la de los shunts porto-sistémicos, en los que la endotoxina y otros metabolitos de origen intestinal pueden

alcanzar el corazón derecho y la circulación pulmonar, a partir de la vena porta, soslayando el filtro hepático. Es la siguiente sección se analizan los posibles mecanismos por los que dichos metabolitos pueden producir cambios inflamatorios y proliferativos en los vasos pulmonares. Por último analizan los posibles abordajes terapéuticos (“*modulación del microbioma intestinal*”) encaminados a neutralizar los efectos negativos de la disbiosis sobre la circulación pulmonar. Desde el trasplante de microbiota fecal (transferencia desde un individuo sano), basándose para ello, indirectamente, en los beneficios comunicados de este procedimiento en el tratamiento de infección recurrente por *Clostridium difficile*, enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la colitis ulcerosa, y en el melanoma maligno resistente a la inmunoterapia, hasta el empleo complementario o alternativo de antibióticos, de probióticos, de prebióticos (fibras fermentables orales) o de metabolitos bacterianos antiinflamatorios (postbióticos) como el butirato. Los autores concluyen que “*La disbiosis intestinal y los metabolitos microbianos circulantes alterados son impulsores de la inflamación perivascular en la HAP, ya sea iniciando, o acelerando la remodelación vascular pulmonar ya establecida en la HAP. Por lo tanto, la modulación del microbioma intestinal es un paradigma de tratamiento novedoso y prometedor en el manejo de la HAP*”.

Comentarios

Sin negar todo lo que puede haber de verdad en la influencia del microbioma sobre el desarrollo o agravamiento de la HAP, consideramos que el trabajo que comentamos es más bien especulativo. Sus afirmaciones se basan en su mayoría en información procedente de investigación experimental animal, en razonamientos estrictamente teóricos de los autores o en experiencias paralelas extraídas de situaciones que no tienen nada que ver con la HAP (muchas de las

citas bibliográficas que aportan se refieren a publicaciones propias). Para extraer conclusiones más firmes, creemos que, como decía uno de nuestros maestros, “es urgente esperar” a nuevos estudios que aporten resultados más concretos, consistentes y específicos.

Este trabajo es accesible libremente en el siguiente enlace: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11627261/pdf/pr73_s477.pdf

Aportamos además referencias a otras publicaciones con el mismo enfoque: **Chen YH et al.** *The Role and Mechanism of Gut Microbiota in Pulmonary Arterial Hypertension.* *Nutrients.* 2022;14:4278. y **Moutsoglou DM et al.** *Pulmonary Arterial Hypertension Patients Have a Proinflammatory Gut Microbiome and Altered Circulating Microbial Metabolites.* *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:740-56.

¿ES EFICAZ EL REEMPLAZO FÉRRICO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR?

Baral T, Malakapogu P, Shyma Z. *Nutr Health* 2024 Dec 23:2601060241303814.

Se trata de una revisión, realizada en colaboración por investigadores hindúes y norteamericanos, que resume la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de la reposición de hierro en pacientes con hipertensión pulmonar (HP). Los autores justifican su trabajo exponiendo que el metabolismo férrico es una parte vital del consumo de oxígeno en el cuerpo y que además tiene funciones esenciales en la progresión celular y la síntesis de ADN. Existen evidencias de que, el manejo anormal del hierro, a menudo complica la HP: su deficiencia es común en pacientes con HP idiopática y hereditaria, en ausencia de anemia, y se supone que puede estar asociada con un peor resultado clínico: disminución de la capacidad funcional y de la supervivencia. Las pautas de la Sociedades Euro-

peas de Cardiología y Neumología recomiendan la reposición de hierro como parte del plan de tratamiento. No obstante, exponen los autores, su eficacia en HP (idiopática y hereditaria) aún está en duda, y no queda claro cómo puede afectar a la resistencia vascular, la función cardíaca y la tolerancia al ejercicio. Su revisión se dirige a evaluar exhaustivamente el impacto sobre la capacidad funcional, los resultados clínicos y la seguridad, en esta población de pacientes ya que hasta la fecha, los estudios de los que pueden extraerse datos útiles son muy pocos y limitados en el número de casos. Para ello, realizan una búsqueda sistemática de literatura en bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, Web of Science y Embase), desde su establecimiento hasta abril de 2024, sobre los estudios que investigaban la terapia de reemplazo de hierro en pacientes con HP. La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó utilizando herramientas estandarizadas de riesgo de sesgo resul-

tando elegidos, a partir de 6.966 registros y tras un rigurosísimo y muy exigente sistema de selección, un total de sólo cinco estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad: un ensayo controlado aleatorio (ECA), dos ensayos no ECA y dos estudios observacionales. En total 206 pacientes. Sólo dos de los estudios incluían grupo control (59+20). Tras la reposición de hierro se observó una mejora en la prueba de marcha de seis minutos (PM6M), de los índices de hierro, del consumo máximo de oxígeno y del umbral anaeróbico. Sin embargo, no apreciaron cambios en los niveles de NTP-ProBNP, importante marcador de gravedad, entre situación pre y post-tratamiento y, en lo que se refiere efecto sobre la calidad de vida, los resultados fueron discordantes, si bien los métodos empleados para su valoración no fueron uniformes. En todos los estudios incluidos, la reposición de hierro fue bien tolerada sin que aparecieran eventos adversos graves. Concluyen los autores que la corrección del défi-

cit de hierro, en estos pacientes, comporta indudables beneficios puestos de manifiesto por la mejor tolerancia al esfuerzo (PM6M) y la mejoría en parámetros de la prueba de ejercicio pulmonar.

Comentarios

Se trata de la primera revisión sistemática que comprueba la suposición previa, basada en observaciones aisladas, de beneficios clínicos de la reposición de hierro en pacientes con HP, aunque sus resultados solo son validos a corto plazo. Como afirman los autores, que reconocen las limitaciones de su trabajo, se necesitan más ensayos controlados y a largo plazo para permitir mejores comparaciones entre los grupos de tratamiento y explorar los impactos a largo plazo en la comorbilidad, la mortalidad y la progresión de la enfermedad. Todo ello brindaría información muy valiosa para el manejo de la HP.

El trabajo es de libre acceso en: <https://journals.sagepub.com/doi/rea>

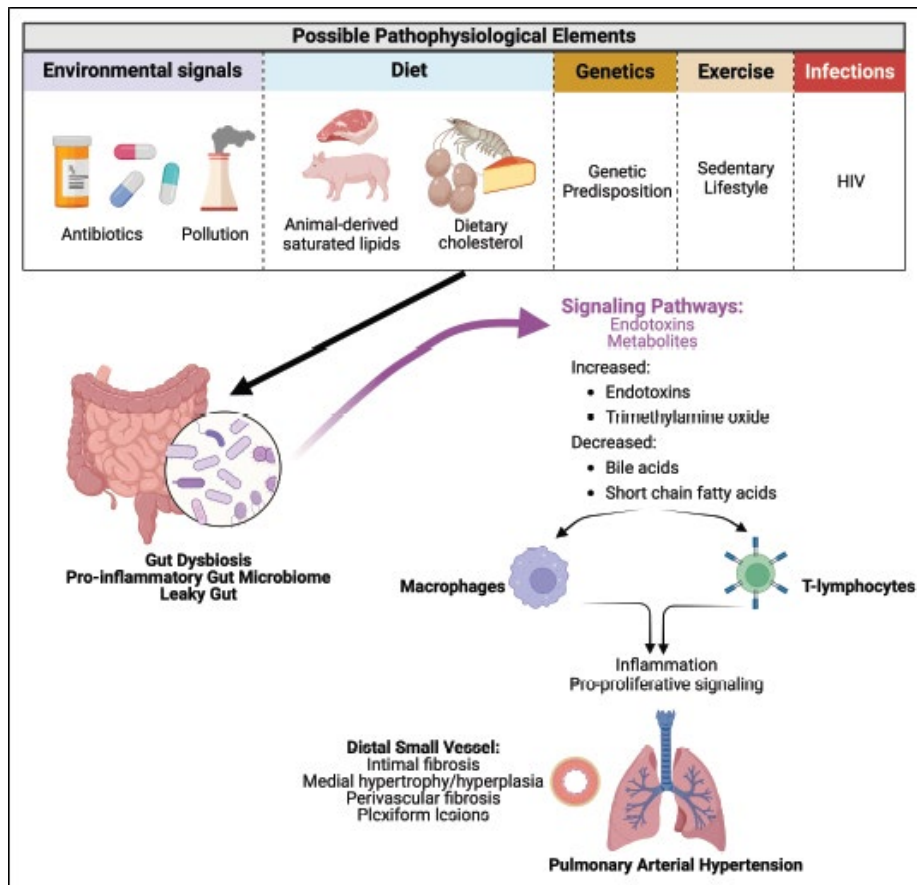


Figura 1

SOTATERCEPT: UNA NUEVA LINEA DE TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Vachiéry JL, Belge C, Cools B et al. Acta Cardiol 2024;79:978-983. Vachiéry JL, Belge C, Cools B et al. Acta Cardiol 2024;79:978-983.

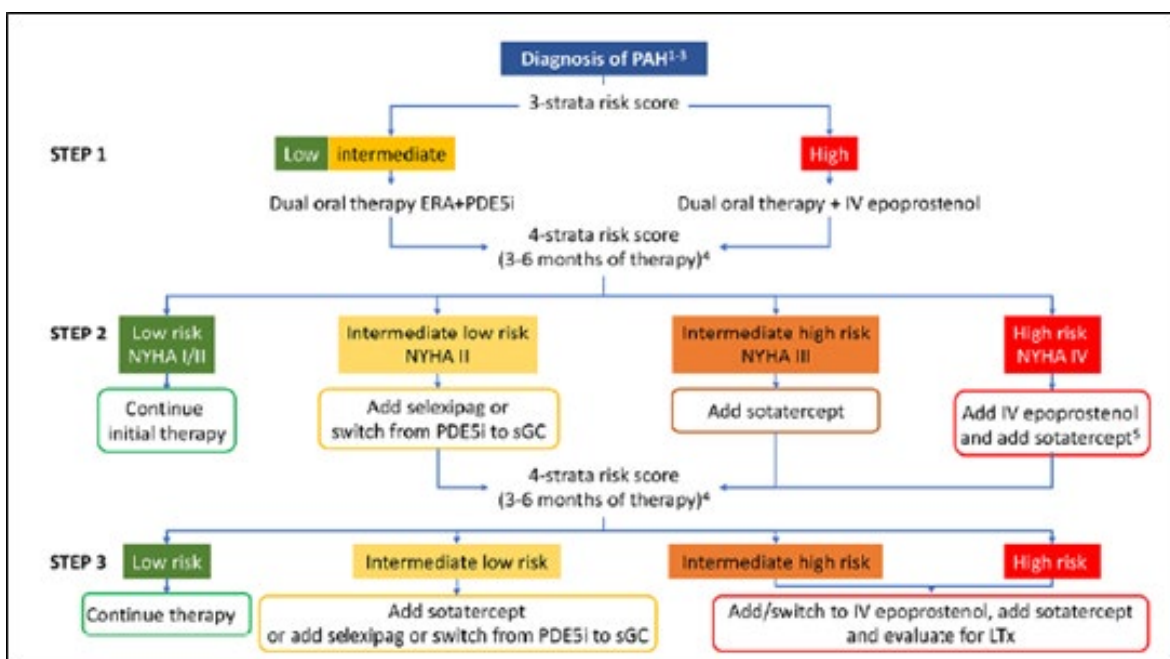
Consenso realizado por un amplio número de expertos pertenecientes a 21 instituciones belgas. Comienza el trabajo exponiendo los mecanismos que conducen al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP): cambios genéticos, inflamación, trombosis, disfunción endotelial, proliferación celular y fibrosis, que conducen a la remodelación vascular pulmonar. A continuación enumeran las opciones actuales de tratamiento a través vías diferentes (de la endotelina, del óxido nítrico/cGMP y de la prostaciclina), para concluir que, a pesar de su eficacia demostrada, estas terapias (que se usan comúnmente en combinación) no curan la enfermedad, por lo que se están desarrollando nuevas vías más allá de las tradicionales "tres grandes". Sotatercept, una de ellas, es una "trampa de ligando" para múltiples proteínas dentro de la superfamilia TGF-β que fue aprobada recientemente en EE. UU (aún no en España) para el tratamiento de la HAP. A diferencia de las terapias

actualmente disponibles, sotatercept tiene el potencial de actuar como un agente antirremodelador en lugar de un vasodilatador, ya que su efecto consiste en el secuestro de ligandos (activinas y factor de crecimiento y diferenciación, GDF) que actúan sobre el receptor tipo II de activina (ActRIIA), reduciendo así la señalización ActRIIA - Smad2/3 para reequilibrar la señalización promotora e inhibidora del crecimiento (proceso representado en un elocuente esquema gráfico incluido en el trabajo). La seguridad y eficacia de sotatercept subcutáneo (SC) se estableció en dos ensayos multicéntricos, controlados con placebo y aleatorizados: PULSAR (NCT03496207), estudio en fase 2, y STELLAR (NCT04576988, en fase 3. El desarrollo clínico continúa con dos estudios en curso que evalúan el beneficio en la reducción del riesgo de empeoramiento clínico en pacientes recientemente diagnosticados (HYPERION, NCT04811092) y en aquellos con enfermedad avanzada (ZENITH, NCT04896008). Se ha demostrado que el compuesto mejora de manera constante una variedad de puntos finales mensurables, incluida la capacidad de ejercicio, la hemodinámica, la calidad de vida y el retraso del empeoramiento clínico. El fármaco parece tener un perfil de seguridad aceptable, aun-

que está asociado con un mayor riesgo de desarrollar telangiectasia y cambios biológicos que afectan el recuento de plaquetas y la hemoglobina. Tas revisar la evidencia actual sobre el resultado de tratamiento con sotatercept subcutáneo, y definir una serie de recomendaciones prácticas sobre su administración a los pacientes, exponen la perspectiva belga sobre su lugar en la futura estrategia de tratamiento para la HAP, que resumen en el algoritmo que reproducimos y en el que lo posicionan como combinación en paso 2, en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto, debido a las bajas tasas de supervivencia en esa fase evolutiva de la enfermedad.

Comentarios

Sotatercept proporciona la posibilidad de actuar, en los pacientes con HTP, por una vía absolutamente novedosa: la proliferación vascular, mientras que, hasta ahora, las opciones terapéuticas han ido casi por completo por la vía de la vasodilatación. Procedimientos que no tienen que ser excluyentes, sino complementarios, pues ya conocemos, por experiencia de muchos años, la superioridad del tratamiento combinado. Bienvenida sea esta otra opción que llega a cubrir el "agujero" existente en el control terapéutico de la HAP.



ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan
González
Moreno



Inés
Losada
López

Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Son Llàtzer. Palma.

COMPLICACIONES NO CLÁSICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STILL DE COMIENZO EN EL ADULTO, EN ESPAÑA

Javier Narváez 1, Judith Palacios-Olid 1, María Jesús García de Yébenes, et al
J Clin Med. 2025 Jan 6;14(1):285. doi: 10.3390/jcm14010285.

La enfermedad de Still del adulto (AOSD) es una enfermedad inflamatoria rara, caracterizada típicamente por fiebre, rash evanescente, artritis, leucocitosis e hiperferritinemia. Sin embargo, la evidencia creciente refleja la heterogeneidad fenotípica de estos pacientes, por lo que es de vital importancia conocer las manifestaciones no tan frecuentes para su correcto manejo. Este estudio analiza la prevalencia y espectro clínico de las manifestaciones no clásicas de la AOSD más allá del síndrome de activación macrofágica (MAS).

Se trata de un estudio español multicéntrico retrospectivo en el que participaron 14 centros y se incluyeron 107 pacientes con AOSD. El 67% de los pacientes incluidos fueron mujeres y la edad media fue de 40 años. El retraso diagnóstico fue de 0,13 años, dato muy positivo por el poco tiempo necesario para alcanzar el diagnóstico. Los síntomas basa-

les más frecuentes fueron fiebre 100%, artralgias 99%, exantema típico 82%, odinofagia 78%, artritis 68%, rigidez matutina 64%, síndrome constitucional 44%.

Casi un 60% de los pacientes presentaron manifestaciones no clásicas: MAS en 9%, manifestaciones cutáneas atípicas 38% (pápulas o placas purpúricas persistentes, urticaria), cardíacas 22% (pericarditis, miocarditis, hipertensión arterial pulmonar, inflamación valvular), manifestaciones pulmonares en forma de afectación pleural en 28% e infiltrados pulmonares transitorios en 4%, cefalea en 14% y serositis 30%. La presencia de amiloidosis AA únicamente se encontró en 1 paciente.

En el análisis comparativo, los pacientes con complicaciones presentaban significativamente más incidencia de linfadenopatías (52% vs 27%) y mayor puntuación en el "systemic score system index" (6,6 vs 5,3), confirmándose este dato en el análisis multivariante. Por el contrario exantema típico se asoció con menor riesgo de complicaciones.

Comentarios

Este estudio español es de gran importancia, dado que como ha quedado reflejado, estas manifestaciones no clásicas, a pesar

de no ser tan frecuentes, están presentes en más de la mitad de los pacientes con AOSD incluidos. Además, se trata de manifestaciones potencialmente mortales, que si no son reconocidas y tratadas a tiempo pueden tener un desenlace fatal. Sería de gran interés realizar un estudio con mayor población de cara a poder confirmar estos datos y así tener caracterizados los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones no clásicas.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS PARA LA ENFERMEDAD DE STILL Y EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

Sara Bindoli, Arianna De Matteis, Stéphane Mitrovic, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Nov 14;83(12):1731-1747. doi: 10.1136/ard-2024-225854.

En primer lugar, y como novedad desde las últimas recomendaciones publicadas por las sociedades EULAR/PReS, es que la enfermedad de Still del adulto (AOSD) y la artritis idiopática juvenil (sJIA) van a ser consideradas como la misma enfermedad, la enfermedad de Still.

Históricamente, el tratamiento de ambas enfermedades se ha basado en los corticoides y algunos DMARDs como MTX y CsA. Más recientemente, la identificación de la IL-1 y la IL-6 como citoquinas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad, han instado al uso de terapias biológicas contra las mismas.

Los autores, pues, realizan una revisión sistemática de la literatura de los tratamientos utilizados para la enfermedad de Still para analizar la eficacia y seguridad de los mismos.

Se analizaron 128 artículos que incluían 25 ensayos clínicos aleatorizados, 1 ensayo clínico

controlado, 11 revisiones sistemáticas y 91 estudios observacionales.

Los fármacos más estudiados fueron los inhibidores de la IL-1 y la IL-6, que, a su vez, fueron los fármacos que mostraron el mayor nivel de evidencia, de eficacia y de seguridad para el tratamiento de la enfermedad de Still. Además, estudios retrospectivos sugieren que su uso precoz se asocia a mejores resultados. Por otro lado, la eficacia observada en este estudio de fármacos frecuentemente utilizados en esta enfermedad, como MTX, CsA e inhibidores TNF, es poco significativa.

En el caso del síndrome de activación macrófagica (MAS), los inhibidores de la IL-1 y del INF gamma son los que mejores resultados evidencian, siempre con el uso concomitante de corticoides.

Comentarios

Estos hallazgos, han servido para actualizar las recomendaciones de sociedades EULAR/PReS para el manejo de la enfermedad de Still, publicadas en el mismo número de la revista.

Estimados Asociados:

¡No olvidéis que nos podemos comunicar también a través de Facebook y X!

Agradecemos a la doctora Martín Gómez (Dorita, para los amigos), nuestra Coordinadora de Relaciones con otras Asociaciones, su iniciativa de abrir las comunicaciones en las redes.

Colgaremos información actualizada sobre eventos e investigaciones, tanto de la AADEA como del mundo de las Enfermedades Autoinmunes en general.

Síguenos e interacciona con nosotros.

¡Juntos aprenderemos más y mejor!



COLABORACIÓN ESPECIAL

ENFERMERÍA Y
ENFERMEDADES
AUTOINMUNESRosa Maria
Piñeiro
Albero ¹Mª Dolores
Roldan
Valcarcel ²Andoni
Quintana
Martínez de Ilarduya ³

¹ Dra.Enfermera. CEO Cuidados Personalizados de Precisión (ADeNfermero)
Coordinadora de Innovación e Investigación en EAS

² Dra.Enfermera Gestora de Casos de Pacientes Cr.nicos Complejos HCUVA Murcia

³ Enfermero. Vicepresidente ADeNfermero y coordinador ADN-Inmune, EPA en SEMAIS. SMS

Plan de Cuidados Personalizados de Precisión para Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Planteamos la actuación de Enfermería personalizada ante un caso complejo de una paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, síndrome de Sjögren y múltiples comorbilidades. El plan de cuidados debe centrarse en un enfoque multidimensional¹ que permita gestionar tanto los síntomas como el impacto psicosocial, siempre físico bajo la premisa de una Enfermería que lidera en la innovación, investigación y atención personalizada.²

1. CASO CLINICO

AP: Mujer de 47 años con LES, diagnosticado a los 23 años de edad. Anti-DNA nativo positivo de forma intermitente, anticoagulante lúpico y anti-Ro +. Síndrome de Sjögren clínico con biopsia de glándula salival compatible.

Fue tratada inicialmente con dolquine, que se inició con 1/2 comprimido al día y se fue subiendo hasta conseguir 1 comprimido al día, y AAS 100 mg/día.

En 2008 tuvo una hija con bloqueo cardíaco tipo I.

Hasta 2020 la mayoría de síntomas eran cutáneos y astenia. Presenta, igualmente, infecciones recurrentes, fundamentalmente de orina, pero también se recoge en la historia clínica un episodio de amigdalitis pultáceas y 3-4 de pielonefritis.

En 2018, a partir de un hecho estresante, la paciente presenta una exacerbación de su enfermedad con brotes recurrente de lupus subagudo, lesiones de lupus pernio, que afectan a zonas acras (dedos de manos pies, orejas y nariz), fenómeno de Raynaud y astenia intensa.

Se indica tratamiento con metotrexato que la paciente no tolera, por lo que se indica belimumab 200 mcg/semana con una gran mejoría clínica.

Durante la pandemia recibe la vacuna COVID-19. Tras la primera dosis refiere intensa astenia

Se inicia tratamiento con belimumab 200 mcrg / semanal con lo que la enferma experimenta una gran mejoría. Aunque la fatiga no desaparece se hace más llevadera.

Con la llegada de la COVID-19, sigue las indicaciones de vacunación. Tras la primera dosis experimenta marcados efectos de astenia y agotamiento. A los 4 meses de la segunda dosis, en un control rutinario se encuentra una insuficiencia cardíaca intensa con una FEVI de 36% confirmada con RMN, también se realiza cateterismo cardíaco.

Se inicia tratamiento con epleronona: 50 mg/d, bisoprolol: 5mg/d, e irbesartán 75 mg/d.

La paciente realiza deporte moderado y, tras un año de tratamiento normaliza la FEVI. A pesar de esto, empeora a nivel general en cuanto a astenia y malestar.

Tras tercera dosis de vacuna COVID-19, manifiesta leve parálisis de facial. Igualmente se aprecia una tiroiditis subaguda un mes después de la vacunación. Se hace necesario subir dosis de corticoide. Al tratar de bajar y suprimir corticoides empeora el estado general: Raynaud más intenso, deterioro articular, dolor óseo, fatiga intensa, problemas de micción-incontinencia y diarrea, con importante deterioro de la calidad de vida.

Tras dos meses de pausa con inmunomoduladores y con vacunación específica para herpes zóster (Shingrix®) se comienza tratamiento con tratamiento de inmunomodulador de administración hospitalaria mensual: anifrolumab 400mcg/mes intravenoso.

Al poco de la administración experimenta fiebre, dolor corporal intenso y dientes coloreados de marrón, así como y un cuadro prolongado, compatible con infección respiratoria.

Se continúa con anifrolumab durante 6 meses. Durante este tiempo presenta episodios recurrentes de infección urinaria intermitente por

Escherichia coli, así como estreñimiento severo.

Se suspende anifrolumab y se indica azatioprina que se suspende por mala tolerancia. Se sustituye por micofenolato de mofetilo que hay que suspender por diarrea, vómitos y dolor de cabeza.

Empieza a manifestar lesiones cutáneas en la cara, y lesiones casi permanentes en manos y pies, mal estado general con astenia intensa. Rotura de 5º arco costal izquierdo casi de forma espontánea.

Se realiza densitometría que revela osteopenia severa en caderas y osteoporosis importante en columna.

Las lesiones cutáneas empeoran, fiebre por las tardes, astenia, dolor articular importante: Se reintroduce belimumab (200 mcg/semanal). A la tercera semana, infección de orina y gastroenteritis de un mes de evolución.

Las lesiones cutáneas van a más, alopecia marcada. Se asocia terapia con corticoide tópico y pimecrolimus primero, y tacrolimus después, incluso en cuero cabelludo, por pérdida intensa capilar.

En la tabla 1 se recogen los diferentes diagnósticos acumulados y el tratamiento actual.

Tabla 1. Situación actual

Diagnóstico	Tratamiento
Lupus eritematoso sistémico (AL positivo)	- Prednisona 2,5 mg días alternos
Síndrome de Sjögren secundario	- Dolquine 200 mg/día
Síndrome de Raynaud secundario	- Omeprazol 20 mg 1/día
Migraña sin aura episódica de larga evolución	- Bisoprolol 5 mg 1/día
Cefalea de características mixtas de reciente inicio	- Adiro 100 mg 1/día
Dislipidemia	- Ibésartan 75 mg ½/día
Artrosis incipiente en las manos	- Deltius 25.000 UI semanales
Tendinopatía cálcica en glúteo medio derecho y glúteo menor izquierdo	- Belimumab 200 mcg por semana
Tiroiditis subaguda tras vacunación COVID-19	
Disfunción ventricular izquierda	
Osteoporosis severa	
Fibromialgia secundaria	

2. DIAGNÓSTICO DE ENFERMERÍA

Se recogen en las tablas 2 y 3. Estas tablas proporcionan una descripción clara de los diagnósticos de riesgo junto con sus causas o factores relacionados.³⁻⁶

3. Objetivos

En el contexto de un plan de cuidados personalizado de precisión para una paciente con lupus, los objetivos se orientan hacia un abordaje inte-

gral que contemple tanto los aspectos físicos como emocionales de la enfermedad, priorizando la mejora de la calidad de vida, la prevención de complicaciones y el fortalecimiento del bienestar general del paciente. Estos objetivos incluyen:

- Controlar la fatiga crónica y mejorar la calidad de vida.
- Manejar el dolor crónico de manera efectiva, minimizando el uso de medicamentos que comprometen el sistema inmunológico.

- Reducir el riesgo de infecciones a través de una adecuada profilaxis y manejo temprano de los brotes.
- Optimizar el tratamiento farmacológico para prevenir complicaciones y mejorar la tolerancia.
- Promover la adherencia al tratamiento y educar sobre el manejo de la enfermedad.
- Mejorar la funcionalidad física y prevenir fracturas.
- Mejorar el bienestar emocional y social.

Tabla 2. Diagnósticos de riesgo

Código	Diagnóstico de riesgo	Causas o Factores Relacionados
35	Riesgo de lesión	Alteración de la movilidad
155	Riesgo de caídas	Uso de dispositivos de ayuda, deterioro de la movilidad física, entre otros factores.
38	Riesgo de traumatismo	Problemas de equilibrio y/o disminución de la coordinación muscular.
4	Riesgo de infección	Enfermedades crónicas y efecto de agentes farmacológicos
94	Riesgo de intolerancia a la actividad	Deterioro del estado físico
152	Riesgo de impotencia	Enfermedad
47	Riesgo de deterioro de la integridad cutánea	Déficit inmunológico, alteraciones de la sensibilidad, alteraciones de la circulación
239	Riesgo de deterioro de la función cardiovascular.	

Tabla 3. Diagnósticos reales

Código	Diagnóstico	Relación/Causa (r/c)	Manifestación/Prueba (m/p)
137	Aflicción crónica	Experimenta discapacidad crónica	
92	Intolerancia a la actividad	Debilidad generalizada	Informes verbales de debilidad, fatiga y malestar al esfuerzo.
93	Fatiga	Estado de la enfermedad	
85	Deterioro de la movilidad física	Deterioro musculoesquelético	Limitación de la habilidad para realizar actividades motoras.
133	Dolor crónico	Incapacidad física crónica	Alteración en actividades previas, atrofia muscular e informes verbales de dolor.
119	Baja autoestima crónica	Enfermedad	Autoevaluación como incapaz de afrontar acontecimientos, expresiones negativas sobre sí misma.
118	Trastorno de la imagen corporal	Enfermedad y su tratamiento	
78	Gestión ineficaz de la salud	Complejidad del régimen terapéutico, déficit de conocimientos e impotencia	
43	Protección ineficaz	Trastornos inmunitarios, cáncer, efectos secundarios al tratamiento y/o extremos de edad	

4. Intervenciones de enfermería basadas en diagnósticos enfermeros

Las intervenciones de enfermería centradas en los diagnósticos reales identificados en pacientes con enfermedades crónicas, con un enfoque en cuidados personalizados de precisión.⁷ Las estrategias descritas están dirigidas a mejorar la calidad de vida y fomentar la au-

tonomía del paciente, integrando aspectos físicos, emocionales y sociales.⁸

El cuidado de pacientes con enfermedades crónicas, especialmente aquellos con diagnósticos complejos como el lupus u otras condiciones autoinmunes, requiere un enfoque integral y personalizado.⁹ Las intervenciones de enfermería basadas en diagnós-

tics reales permiten identificar problemas específicos y diseñar estrategias dirigidas a sus necesidades únicas, promoviendo el bienestar y el manejo autónomo de la enfermedad.¹⁰⁻¹² Este artículo describe intervenciones aplicadas a diagnósticos específicos según la taxonomía NANDA-I, destacando la importancia del papel de la enfermería en este contexto.¹³

Diagnósticos e Intervenciones

L00137 - Aflicción crónica

Este diagnóstico refleja el impacto emocional que experimentan los pacientes debido a la discapacidad crónica.

1. Apoyo emocional: Facilitar un espacio para que los pacientes expresen sus sentimientos, ofreciendo validación y empatía.
2. Técnicas de afrontamiento positivo: Enseñar habilidades para manejar el estrés, como meditación y terapia cognitivo-conductual.
3. Coordinación interdisciplinar: Trabajar con psicólogos y trabajadores sociales para proporcionar apoyo integral.

00092 - Intolerancia a la actividad

La debilidad generalizada limita la capacidad del paciente para realizar actividades diarias.

1. Planificación de actividades: Diseñar un programa que equilibre ejercicio y descanso, evitando el agotamiento.
2. Monitorización de la respuesta: Evaluar signos de fatiga durante la actividad para ajustar el plan según sea necesario.
3. Educación: Enseñar técnicas de ahorro de energía para optimizar las capacidades funcionales del paciente.

00093 - Fatiga

La fatiga persistente afecta a numerosos pacientes con enfermedades crónicas.

1. Evaluación: Utilizar escalas para medir la intensidad y duración de la fatiga.
2. Establecer prioridades: Ayudar al paciente a priorizar actividades esenciales, eliminando las no necesarias.
3. Promoción del sueño y la nutrición: Fomentar una dieta equilibrada y una rutina de sueño adecuada.

00085 - Deterioro de la movilidad física

El deterioro musculoesquelético reduce la independencia del paciente.

1. Rehabilitación motora: Trabajar con fisioterapeutas para implementar ejercicios adaptados.
2. Prevención de complicaciones: Cambiar de posición regularmente para evitar úlceras por presión.
3. Educación sobre dispositivos: Entrenar en el uso seguro de andadores o sillas de ruedas.

00133 - Dolor crónico

El dolor prolongado interfiere con la calidad de vida.

1. Control del dolor: Supervisar el uso de analgésicos y recomendar terapias complementarias como el calor local.
2. Terapias alternativas: Proponer masajes, acupuntura o relajación como complementos al tratamiento médico.
3. Apoyo emocional: Fomentar la expresión abierta del impacto del dolor en la vida diaria.

00119 - Baja autoestima Crónica

La autoevaluación negativa a menudo acompaña las enfermedades crónicas.

1. Fomentar la autoconfianza: Reconocer y reforzar las capacidades del paciente.
2. Participación activa: Involucrar al paciente en decisiones de su tratamiento para mejorar su sensación de control.
3. Referir a psicoterapia: Derivar a profesionales cuando se identifiquen patrones de pensamiento persistentes.

00118 - Trastorno de la imagen corporal

Los cambios físicos asociados a la enfermedad afectan la percepción de sí mismos.

1. Validación de emociones: Escuchar sin juzgar las preocupaciones relacionadas con su imagen.
2. Educación adaptativa: Explicar los cambios físicos y sugerir estrategias para enfrentarlos, como maquillaje o ropa adecuada.
3. Grupos de apoyo: Fomentar la participación en redes sociales donde puedan compartir experiencias.

00078 - Gestión ineficaz de la salud

La complejidad del tratamiento puede desbordar al paciente.

1. Educación personalizada: Diseñar programas de enseñanza según las capacidades del paciente.
2. Supervisión del régimen: Revisar periódicamente el cumplimiento terapéutico.
3. Motivación: Establecer metas realistas y celebrar los avances logrados.

00043 - Protección ineficaz

La vulnerabilidad a infecciones requiere medidas específicas:

1. Prevención: Instruir sobre higiene y el uso de mascarillas en situaciones de riesgo.
2. Seguimiento médico: Garantizar la vacunación adecuada y controlar efectos secundarios.
3. Soporte inmunológico: Promover una dieta rica en nutrientes esenciales y coordinar ajustes en el tratamiento farmacológico.

4.1 Manejo de los síntomas

De los síntomas más frecuentes en el LES, destacan la fatiga crónica, el dolor crónico y las afecciones de la piel, como la alopecia y diferentes lesiones cutáneas. Por ello, es de gran relevancia intervenir en la prevención o reducción de estos síntomas tan incapacitantes de la enfermedad y mejorar así, su calidad de vida.

Fatiga crónica: es uno de los síntomas mayoritarios y más debilitantes en personas con LES, entre un 80 - 100% de las afectadas suele manifestarla.¹⁴ Además, incorporar una rutina diaria de actividad física, de intensidad moderada, adaptada a la capacidad del paciente, puede generar una sensación de alivio de la misma, permitiendo una mejora de su estado físico y mental, traducido en un menor nivel de estrés.

Nowicka-Sauer et al,¹⁵ han demostrado que la fatiga junto con la ansiedad, la depresión, la calidad del sueño y el dolor han demostrado tener una relación significativa

con la percepción negativa de la enfermedad. Este hecho supone que los niveles más altos de fatiga en nuestros pacientes se correlacionaban significativamente con puntuaciones más altas en el SLAQ ($r=-0,72$), independientemente de la fibromialgia y la actividad o daño de la enfermedad.

Por tanto, la realización de actividad física, se podría enfocar como un factor beneficioso para evitar la aparición de comorbilidades, como son la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica;³ ya que las personas afectadas de LES tienen un riesgo cardiovascular superior a la población general sin LES, siendo el grupo mayoritario y más vulnerable. Es decir, nos referimos a las personas mayores y las mujeres jóvenes.

Sin embargo, Frade et al.¹⁶ una vez analizada la literatura científica actual no muestran con gran afirmación los beneficios o daños potenciales que puede ocasionar la práctica de ejercicio para las personas con LES debido al número limitado de estudios que informan eventos adversos. Así como, han afirmado que existen limitaciones a la hora de distinguir la mejor dosis de actividad física prescrita, incluida la frecuencia, la intensidad, el tipo o su modo de realización.³

Es por ello, que antes de iniciar cualquier tipo de deporte o ejercicio físico, debemos asegurarnos de estar adecuadamente supervisados por profesionales específicos (enfermera EPA, fisioterapeuta y médico especialista) para adaptar dicho tratamiento no farmacológico evitando en la medida de los posibles presentar riegos añadidos con la situación y afectación actual de la persona afectada de LES.

Dolor crónico: la utilización de técnicas no farmacológicas para el manejo del dolor (terapia cognitivo-conductual, mindfulness y fisioterapia) es esencial, junto con un manejo farmacológico adecuado del mismo bajo prescripción médica (analgésicos y antiinflamatorios). También, es importan-

te ajustar el tratamiento de los corticoides según la evolución clínica para evitar efectos secundarios (aumento de peso, ansiedad, cansancio, incremento de índice glucémico, etc.) y nuevas agudizaciones de la propia enfermedad, limitando física y mentalmente a las personas afectadas por LES.

La frecuencia de obesidad es elevada en el LES,¹⁷ probablemente asociada con el efecto del uso de corticosteroides. Es por ello que desde enfermería se debe instruir a las personas afectadas por LES a cuidar su alimentación en periodos de uso de este tratamiento farmacológico. Ya que un control dietético adecuado puede prevenir o retrasar la aparición de comorbilidades crónicas como son la obesidad, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial.

Scrivero et al.¹⁸ informaron en su estudio que el efecto de una dieta con restricción de sodio a corto plazo presentó reducciones en el porcentaje de células Th17 y niveles de IL-9 y un mayor porcentaje de Tregs en un grupo de pacientes con LES, lo que indica una mejora en la respuesta proinflamatoria.

Por otro lado, la suplementación con vitamina D puede aumentar sus niveles séricos, reducir la inflamación y puede beneficiar la actividad de la enfermedad y la salud ósea. Además, observaron que la suplementación con omega-3 disminuye la actividad de la enfermedad, puede reducir la inflamación y el estrés oxidativo, mejorando los perfiles lipídicos y la función endotelial. Por último, describieron que la suplementación con vitamina E puede regular la producción de autoanticuerpos.¹⁹

Tsigalou et al.²⁰ afirmaron que una dieta de estilo mediterráneo puede ser beneficiosa en las enfermedades autoinmunes, debido a sus compuestos con propiedades antiinflamatorias. ¿Es posible que la elección de un tipo de dieta nos condicione la evolución del LES? En el momento actual, esta cuestión nos sugiere un nuevo enfoque que relaciona algunas res-

tricciones dietéticas, con la elección del tipo de alimentación y con la utilización de suplementos dietéticos para la inmunidad adaptativa, y en este caso, para las personas afectadas por LES. Aun así, no hay evidencia clínica suficiente sobre la dieta mediterránea en el LES, por lo que se debe seguir investigando en esta área.

Alopecia y lesiones cutáneas: en este caso se recomienda continuar con la terapia tópica prescrita (corticoides, pimecrolimus y tacrolimus) para minimizar la extensión de las lesiones de piel y mejorar la alopecia a corto medio plazo. La enfermera EPA instruirá al paciente en el cuidado general de la piel (hidratación general, prevención de golpes y heridas, adecuada termorregulación de la misma) para prevenir nuevas lesiones y manejar las actuales.

4.2 Prevención de complicaciones

Infecciones recurrentes: monitorizar signos tempranos de infecciones urinarias y respiratorias, e instaurar tratamiento inmediato con su facultativo especialista cuando sea necesario. La enfermera EPA formará a los pacientes con LES sobre las medidas preventivas recomendables (higiene, hidratación y seguimiento de las recomendaciones de vacunación) para evitar su aparición o su recurrencia.

Steiger et al.²¹ afirman que las complicaciones infecciosas son comunes en pacientes con LES con y sin NL activa. A pesar de que la inmunodeficiencia secundaria es un fenómeno bien conocido en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica (NL) activa incluidos en los respectivos ensayos clínicos no tienen un mayor riesgo de infecciones en general en comparación con los pacientes con LES sin NL activa. Sin embargo, la incidencia de herpes zóster se asoció fuertemente con NL activa en pacientes que recibieron anifrolumab.

Tabla 4. Factores de riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con LES.²¹

1. Mayor duración del LES (puede implicar agotamiento inmunológico)
2. Hipogammaglobulinemia relacionada con el síndrome nefrótico
3. Inmunodeficiencia secundaria relacionada con fármacos, especialmente glucocorticoides.
4. Mecanismos de acción específicos, por ejemplo, el IFN α 1 afecta específicamente a la inmunidad antiviral.
5. Inmunodeficiencia secundaria por ERC (Tasa de Filtrado Glomerular <60 ml/min/1,73 m ²)
6. Edad avanzada (senescencia inmunitaria)
7. Incumplimiento o vacilación respecto de las medidas preventivas (evitar la exposición a patógenos, vacilación ante la vacunación)

Fuente: PUBMED 2022.

Por tanto, la prevención de complicaciones infecciosas es un objetivo importante del tratamiento en pacientes con LES con o sin NL activa. Ya que la presencia de enfermedad renal es un factor de riesgo para malos resultados de infecciones graves, como es la COVID-19. Además, las infecciones son la segunda causa común de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica. Esto se ha atribuido a la inmunodeficiencia secundaria (SIDKD) a la que contribuyen muchas de las consecuencias de la enfermedad renal.

Osteoporosis y osteopenia: fomentar la adherencia al tratamiento con calcio y vitamina D, además de los bifosfonatos, según la prescripción médica, puede contribuir a una mejora de la salud ósea. Otra de las medidas que anteriormente hemos desarrollado, es la realización de actividad física de bajo impacto y el ejercicio con resistencia moderada, que promueve el fortalecimiento de los huesos.

Una de las relaciones causales entre el LES y la osteoporosis es que la inflamación crónica, característica esencial del LES, puede favorecer la pérdida ósea.²² Además, la inflamación puede activar las citocinas de reabsorción ósea, que estimulan la actividad de los osteoclastos (células que descomponen el tejido óseo) e inhiben la actividad de los osteoblastos (células que construyen nuevo tejido

óseo). Esto resulta en una pérdida neta de masa ósea con el tiempo, lo que conduce a un mayor riesgo de osteoporosis.²³

Riesgo cardiovascular: es preciso mantener el seguimiento cardiológico para asegurar un buen control de la función cardiaca y los síntomas de Raynaud. De tal modo que verifiquemos la adherencia al tratamiento prescrito con bisoprolol, ibesartán, adiro, y monitoricemos posibles efectos secundarios mediante pruebas de imagen como ecografía cardiaca, electrocardiograma, etc.

En este sentido, un buen control de la tensión arterial, el cuidado de la alimentación y la realización de actividad física regular adaptada a cada persona afectada por LES fomentará un sistema cardiovascular saludable.¹⁶ La enfermera EPA junto con otros especialistas médicos y fisioterapeutas actuaremos en equipo para la prevención de comorbilidades asociadas que empeoren su situación actual y su calidad de vida.

4.3 Atención psicosocial y educativa: Empoderar al paciente

El empoderamiento del paciente es un enfoque clave en la práctica de enfermería, con el objetivo de promover la autonomía y la participación activa del paciente en su propio cuidado.²⁴ En este contexto, enfermería juega un papel fundamental en proporcionar

información y apoyo para que el paciente pueda tomar decisiones informadas sobre su salud y bienestar. Uno de los aspectos más importantes de este empoderamiento es la educación sanitaria, que permite al paciente comprender mejor su condición, los tratamientos disponibles y cómo manejarlos.²⁵

En enfermería, abordamos el empoderamiento del paciente a través de la educación continua, un proceso dinámico que se adapta a las necesidades del paciente a lo largo de su tratamiento. Por ejemplo, es esencial educar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, que incluye medicamentos como inmunomoduladores, corticoides y medicamentos de soporte.²⁶ Estos medicamentos son fundamentales para el control de la enfermedad, y una adherencia adecuada es crucial para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Además, la educación sanitaria fomenta la enseñanza de los pacientes sobre las manifestaciones de la enfermedad, lo que les permite reconocer signos y síntomas tempranos de posibles complicaciones. Esto contribuye a la autogestión, donde el paciente puede tomar decisiones informadas sobre su salud y cuándo buscar atención.²⁷

El control de los síntomas es otro aspecto clave en el empoderamiento. A través de la educación

sobre el manejo de los síntomas, como la fatiga o el dolor, el paciente puede utilizar estrategias y recursos para mejorar su bienestar diario. A lo largo de este proceso, enfermería refuerza la importancia de un enfoque colaborativo, apoyando al paciente en el desarrollo de habilidades para gestionar su salud y mejorar su independencia en el cuidado.

4.4 Innovación en cuidados personalizados

Gestora del caso: La enfermera líder debe ser la responsable de la gestión de todos los aspectos del cuidado del paciente, desde la coordinación con los especialistas (reumatólogos, internistas, cardiólogos, dermatólogos, endocrinólogos) hasta la revisión periódica del plan de tratamiento.²⁸

En cada consulta se revisará la evolución del plan de cuidados establecidos, en cuanto a la consecución de los objetivos marcados, como la alteración de nuevos patrones funcionales que conlleven a otra planificación de su plan de continuidad de cuidados.²⁹ Tras la actualización de su plan se establecerá contacto con sus profesionales de referencia tanto en sus patologías de diversas especialidades como su personal de referencia en primaria, para una atención compartida del caso que garanticen la continuidad de cuidados, priorizando siempre las necesidades y deseos de la paciente. En las enfermedades consideradas minoritarias, al paciente le resulta muy estresante la falta de información del personal que lo atiende, de manera que hacer fluir la información mediante la figura de la gestora de casos generará en el paciente un plus de confianza y satisfacción, aun cuando los resultados no sean posibles en su salud.³⁰

La posibilidad de establecer consultas telefónicas programadas, como opción de consultas a demanda, dentro de unos pa-

rámetros preestablecidos de signos/síntomas de alarma, por la propia enfermedad o tras cambios de tratamiento, pueden permitir al paciente consultar con su gestor del caso quien puede hacer recomendaciones según el plan de cuidados preestablecidos en la gestión del caso compartido entre todos los profesionales de referencia.³¹

• **Plan de atención interdisciplinaria:** Colaborar con todos los miembros del equipo médico para ajustar los tratamientos farmacológicos según la evolución de la enfermedad. Asegurar la continuidad de los cuidados, especialmente en los periodos de transición (cambios de tratamiento, brotes). Todos los cambios deben quedar reflejados en informes actualizados y cuyo ajuste de la medicación reflejada en la receta electrónica.

En cada visita quedarán claras las indicaciones a seguir, recomendaciones de cuidados, y los cambios de tratamiento en cuanto al medicamento prescrito, dosis, frecuencia y periodicidad, fecha de inicio y fin. A la paciente se le informará sobre los posibles efectos de la medicación, signos y síntomas de alarma para anticiparse ante posibles interacciones o reacciones adversas del tratamiento si las tuviera, y qué debe hacer si eso ocurre, desde suspender medicación o consultar de nuevo con sus profesionales de referencia.

Los profesionales de referencia del caso deberán siempre favorecer la buena adherencia a los tratamientos mediante la participación del paciente en la toma de decisiones, así como resolviendo las dudas posibles ante una nueva medicación o cambios de su tratamiento crónico o en la aparición de síntomas nuevos para el paciente. Establecer relación de confianza permitirá una mejor aceptación de la situación, aunque sea

estresante o desafiante para el paciente en situación de enfermedad crónica compleja.³²

- Realizar evaluaciones periódicas para ajustar el plan de cuidados en función de los resultados obtenidos, tanto en términos de salud física (reducción de brotes, manejo del dolor, mejora de la función cardiovascular) como de salud emocional y calidad de vida.

Este plan pone a la enfermería en el centro de la gestión integral del LES, combinando predicción, prevención y precisión, con un enfoque centrado en la persona y orientado a la mejora continua

Discusión

Las intervenciones descritas demuestran cómo la personalización de los cuidados de enfermería no solo mejora los resultados de salud, sino que también empodera al paciente para gestionar su condición de manera más efectiva. Los enfoques centrados en el paciente, combinados con estrategias multidisciplinares, son esenciales en el manejo de la cronicidad.

Además, la integración de tecnologías emergentes, como aplicaciones móviles para el seguimiento de síntomas, puede optimizar la implementación de estas intervenciones en el futuro. Esto destaca la importancia de la investigación continua en cuidados personalizados de precisión.

La enfermería desempeña un papel fundamental en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas. A través de un enfoque integral y personalizado, es posible abordar no solo las manifestaciones físicas, sino también los desafíos emocionales y sociales asociados a estas condiciones. La implementación de diagnósticos e intervenciones basados en evidencia debe seguir siendo un eje central en la práctica clínica.

Bibliografía

- Herdman, TH, Kamitsuru, S, Asociación Norteamericana de Diagnóstico de Enfermería y Asociación Norteamericana de Diagnóstico de Enfermería. (2015). Diagnósticos enfermeros definiciones y clasificación 2018-2020 de la NANDA. Elsevier.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud;2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf.
- Cortés Verdú, Raúl;Pego-Reigosa, José M;Seoane-Mato, Daniel;Morcillo Valle, Mercedes;et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain:Higher than previously reported in other countries? *Rheumatology* 2020;59(9):2556-2562. Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez668>.
- Cano García, Laura, García Díaz, Silvia, Orcajo Blanco, Cristina, & Serrano Lora, Rosa Mª. (2021). Perspectiva de la enfermera en el manejo del paciente con Lupus Eritematoso Sistémico. *Index de Enfermería*, 30(3), 265-269. Epub 06 de junio de 2022. Recuperado en 08 de diciembre de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962021000200024&lng=es&tlng=es.
- Elera-Fitzcarrald, Claudia, & Ugarte-Gil, Manuel F. (2022). Lupus Eritematoso Sistémico y Fatiga. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(3), 412-417. Epub 30 de septiembre de 2022.<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1665>
- Herdman, T. H., & Kamitsuru, S. (2017). NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and Classification, 2018–2020. NANDA International.
- Carpenito, L. J. (2019). Diagnósticos de Enfermería: Aplicación a la práctica clínica. Elsevier.
- Silva, M. J. P. (2018). Cuidado integral al paciente crónico: Una visión interdisciplinaria. McGraw-Hill Education.
- WHO. (2020). Global Report on Chronic Diseases. World Health Organization.
- Piñero Albero, RM. Enfermeras Investigadoras como Agentes de Innovación en las Terapias Digitales en Cuidados. Rentabilidad y mejora de costos en la Asistencia Sanitaria. *Nure Inv*. 2024; 21,133:1-3 <https://doi.org/10.58722/nure.v21i133.2575>
- Piñero Albero, RM; Roldan Valcarcel, MD; Quintana Martínez de Ildaruya, A. Cuidados Personalizados de Precisión en Enfermedades Autoinmunes: Esclerodermia y el rol innovador de la Enfermería en su prevención. *Cuadernos Autoinmunidad*. 2024,17;2:61-69.
- Piñero Albero, RM; Roldan Valcarcel, MD; Quintana Martínez de Ildaruya, A. Cuidados de Enfermería en el Síndrome Antifosfolípido: hacia una mejor calidad de vida. *Cuadernos Inmunidad*. 2024;17;1,13-18.
- J. P. et al. (2022). "Intervenciones de enfermería en la mejora del autocuidado en enfermedades crónicas." *Revista de Enfermería Clínica*, 12(3), 45-53.
- Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):433-446. doi: 10.1007/s40744-020-00212-9. Epub 2020 Jun 2.
- Nowicka-Sauer K, Hajduk A, Kujawska-Danecka H, Banaszkiwicz D, Smoleńska Ż, Czuszyńska Z, Siebert J. Illness perception is significantly determined by depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):454-460. doi: 10.1177/0961203317751858. Epub 2018 Jan 11.
- Frade S, O'Neill S, Greene D, Nutter E, Cameron M. Exercise as adjunctive therapy for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 19;4(4):CD014816. doi: 10.1002/14651858.CD014816.pub2.
- Gergianaki I, Garantziotis P, Adamichou C, Saridakis I, Spyrou G, Sidiropoulos P, Bertsis G. Alta carga de comorbilidad en pacientes con LES: datos del Registro de lupus comunitario de Creta. *Revista de medicina clínica*. 2021; 10(5):998. <https://doi.org/10.3390/jcm10050998>
- Scrivo R, Massaro L, Barbati C, Vomero M, Ceccarelli F, Spinelli FR, et al. The role of dietary sodium intake on the modulation of T helper 17 cells and regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184449. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184449>
- Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 20;19(19):11895. doi: 10.3390/ijerph191911895.
- Tsigalou C, Konstantinidis T, Paraschaki A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. La dieta mediterránea como herramienta para combatir la inflamación y las enfermedades crónicas. Una descripción general. *Biomedicinas*. 2020; 8(7):201. <https://doi.org/10.3390/biomedicinas8070201>
- Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders HJ. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:999704. doi: 10.3389/fimmu.2022.999704.
- Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunología de la pérdida ósea en enfermedades reumáticas inflamatorias. *Front Immunol*. 2019;10. 10.3389/fimmu.2019.00679
- Xu D, Wu B. Association between systemic lupus erythematosus and osteoporosis: a mendelian randomization analysis. *BMC Rheumatol*. 2024 May 6;8(1):17. doi: 10.1186/s41927-024-00388-5.
- Piñero Albero, RM. Estrategias de empoderamiento para Pacientes y Profesionales. *NME*. 2024;198:43-45. <https://www.newmedicaleconomics.es/en-profundidad/estrategias-de-empoderamiento-para-pacientes-y-profesionales/>
- Piñero Albero, RM. Programa de Ciencia ciudadana para evaluar y transformar el cuidado con Innovación y práctica avanzada en Enfermería a través de la participación colaborativa del Cuidado 360 en asociaciones con enfermedades autoinmunes. *Observatorio de la Ciencia Ciudadana en España*, Junio 2024. <https://ciencia-ciudadana.es/proyecto-cc/adenfermero/>
- Esparza, G., Fuentes, A., Morales, MJ., Nova, JM. Visión y experiencia de enfermeras de unidades de heridas crónicas. *Gerokomos*. 2016;27:3,127-130.
- Sánchez-Martín, C.I. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. *Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico*. Elsevier. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcli.2013.12.007>
- Roldan Valcárcel, M.D. et al. 2023. Gestión de casos: Análisis de costo eficiencia en continuidad de cuidados de Pacientes crónicos complejos. *Enfermería Global*. 22, 4, 77–103. DOI: <https://doi.org/10.6018/eglobal.561651>
- Taheri N, Mageau A, Chauveheid MP, Dossier A, Farhi F, Mendes C, Papo T, Goulenok T, Sacre K. Impact of adherence to EU-LAR quality indicators on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med*. 2023 Mar;109:68-72. doi: 10.1016/j.ejim.2022.12.019. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36585323.
- Sloan M, Lever E, Gordon C, Harwood R, Georgopoulou S, Naughton F, Wincup C, Sutton S, D'Cruz D. Medication decision-making and adherence in lupus: patient-physician discordance and the impact of previous 'adverse medical experiences'. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 11;61(4):1417-1429. doi: 10.1093/rheumatology/keab534. PMID: 34247235; PMCID: PMC8996780.
- Venuturupalli S, Peck A, Jinka Y, Fortune N, Davuluri N, Nowell WB, Gavigan K, Cush J, Soares N, Grainger R, Curtis JR. Home-Based Telemedicine in Rheumatology-A Scoping Review. *ACR Open Rheumatol*. 2024 May;6(5):312-320. doi: 10.1002/acr2.11660. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38456334; PMCID: PMC11089445.
- Birt JA, Hadi MA, Sargalo N, Brookes E, Swinburn P, Hanrahan L, Tse K, Bello N, Griffing K, Silk ME, Delbecque LA, Kamen D, Askanase AD. Patient Experiences, Satisfaction, and Expectations with Current Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Results of the SLE-UPDATE Survey. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep;8(3):1189-1205. doi: 10.1007/s40744-021-00328-6



Próximos eventos:

XII Seminario de la AADEA

"ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS (EAS)
Y APARATO CARDIOVASCULAR"

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)



Sevilla, 14 de marzo de 2025

XIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Jerez de la Frontera (Cádiz), fecha por determinar

Más información e inscripciones en aadea.es