

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES:

**Terapia de CAR-T
en autoinmunidad**

**Cuidados de Enfermería en el Síndrome
Antifosfolípido: hacia una mejor calidad de vida**

*Colaboración
Especial*

Literatura Comentada:

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide. Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Vasculitis, Enfermedad de Behçet, Enfermedad relacionada con IgG4, Dermatología, COVID-19 y Autoinmunidad, Miopatías Inflammatorias, Nefrología, Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes, Síndrome Antifosfolípido, Hipertensión pulmonar, Infecciones y Autoinmunidad, Inflammaci3n Ocular, Genética, Digestivo, Enfermedades Autoinflamatorias, Farmacia Hospitalaria y Sarcoidosis.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Terapia de CAR-T en autoinmunidad**

Laura Martínez,
Carlos Rangel,
Francisco Martín,
Javier Martín

- 13 Cuidados de Enfermería en el Síndrome Antifosfolípido: hacia una mejor calidad de vida**

Rosa Maria Piñeiro Albero
Javier Gutierrez Adame
Jose Miguel Bellod Guillem
M^a Dolores Roldan Valcarcel
Maite San Saturnino

LITERATURA COMENTADA

- 19 Lupus Eritematoso Sistémico**

María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 22 Artritis Reumatoide**

Manuel Tenorio Martín

- 25 Síndrome de Sjögren**

Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez

- 27 Esclerodermia**

Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno

- 31 Digestivo**

Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
María del Pilar Martínez Tirado

- 32 Enfermedades Autoinflamatorias**

Inés Losada López
Juan González Moreno

- 34 Nefrología**

Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
M^a del Mar Castilla Castellano

- 35 Dermatología**

Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno

- 37 Sarcoidosis**

Carlos Romero

- 41 Pediatría**

Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
Marta Cano Cabrera

- 42 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes**

Enrique de Ramón Garrido

- 45 Miopatías Inflamatorias**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 48 Enfermedad relacionada con IgG4**

Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

- 49 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**

María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 51 Enfermedad de Behçet**

Gracia Cruz Caparrós

- 53 Infecciones y Autoinmunidad**

Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina

- 56 Hipertensión Pulmonar**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 58 Síndrome Antifosfolípido**

José Luis Rodríguez García

- 60 Farmacia Hospitalaria**

Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda

- 62 Vasculitis**

José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 64 Inflamación Ocular**

Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Carmen Alba Linero

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Carmen Alba Linero, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Joaquín Borrás Blasco, Cristina Borrachero Garro, Marta Cano Cabrera, Marisol Camacho Lovillo, M^a del Mar Castilla Castellano, José Luis Callejas Rubio, Gracia Cruz Caparrós, Enrique de Ramón Garrido, Francisco De la Torre Gomar, Javier de la Hera Fernández, Javier García Verdejo, Francisco José García Hernández, Marta García Morales, José Mario Sabio Sánchez, José Luis Rodríguez García, Juan González Moreno, Rocío González León, Marta García Morales, David Moyano Bueno, Manuela Moreno Higuera, Inés Losada López, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa, Adoración Martín Gómez, Ignacio Martín Suárez, Norberto Ortego Centeno, Nuria Navarrete Navarrete, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, Julio Sánchez Román, Mónica Zamora Pasadas, Silvia Cornejo Uixeda.

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 17, Volumen 1. Junio de 2024



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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMOPRIMER NÚMERO

Queridos amigos,

Os hacemos llegar a las pantalla de vuestro ordenador, tableta o móvil, un nuevo número de Cuadernos. En esta ocasión cuenta con un artículo de fondo magnífico, dedicado a la terapia CAR-T en patología autoinmunes, escrito por Laura Martínez, Carlos Rangel y Javier Martín, del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Francisco Martín, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Una terapia que ha revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades oncohematológicas y que ha irrumpido en el mundo de las enfermedades autoinmunes despertando unas expectativas inusitadas previamente.

Además, contamos con una colaboración especial interesantísima dedicada a los cuidados de Enfermería en el síndrome antifosfolípido. Escrita por Rosa María Piñeiro-Albero, Javier Gutiérrez-Adame, José Bellod-Guillem, María Dolores Roldan-Valcarcel y Maite San Saturnino. El papel de la Enfermería en el cuidado y la atención a pacientes con patología autoinmune sistémica cada día se muestra como más necesario y en este artículo se hace evidente la cantidad de aportaciones que puede hacer en el manejo de los pacientes con síndrome antifosfolípido.

Contamos, además, con las colaboraciones habituales de la literatura que nos aportan esa llamada de atención, sobre algunos de los cientos de artículos que cada día se publican sobre enfermedades autoinmunes, que no debemos perdernos.

Hay que agradecer, una vez más, la labor desinteresada de todos los colaboradores que hacen posible que esta revista continúe llegando a todos vosotros.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Laura
Martínez * ¹



Carlos
Rangel * ¹



Francisco
Martín ²



Javier
Martín ¹

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 18016 Granada, España.

² Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada; Departamento de Medicina Genómica, Pfizer-Universidad de Granada-Centro Andaluz de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), 18016 Granada, España.

* Los autores contribuyeron equitativamente a este artículo.

TERAPIA DE CAR-T EN AUTOINMUNIDAD

ENFERMEDADES AUTOINMUNES. TERAPIAS ACTUALES Y SUS LIMITACIONES

Las enfermedades autoinmunes engloban un grupo heterogéneo de patologías que presentan diversas manifestaciones clínicas, impactando significativamente en la calidad de vida de los pacientes. Aunque individualmente estas enfermedades son poco frecuentes, en conjunto se estima que afectan al 3-5% de la población mundial, estando su prevalencia en aumento. Señalar que al afectar a las etapas medias de la vida dan lugar a numerosas bajas laborales lo que, junto al costo de sus tratamientos, las convierte en una alta carga socioeconómica¹.

La pérdida de tolerancia y desregulación inmunológica son claves en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, ya que se desencadena una respuesta inmunitaria frente a antígenos propios expresados en órganos y tejidos específicos o distribuidos de manera ubicua. Esta respuesta está mediada principalmente por células T y B autorreactivas, así como autoanticuerpos que originan una respuesta inflamatoria y daño a múltiples tejidos y órganos².

Los tratamientos estándares para las enfermedades autoinmunes se basan en medicamentos inmunosupresores como glucocorticoides, ciclosporina A, micofenolato o ciclofosfamida, que debilitan la respuesta inmunitaria de manera sistémica. A pesar de que son eficaces en un 60-70% de los pacientes, sus beneficios se ven contrarrestados por su toxicidad y efectos secundarios graves, que contribuyen a aumentar la mortalidad y morbilidad de estos pacientes³.

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes ha cambiado en los últimos 20 años gracias a una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos involucrados en estas enfermedades y la identificación de marcadores inmunológicos, como citoquinas y sus receptores, moléculas de adhesión, moléculas co-estimuladoras o marcadores de la superficie celular. Esto ha permitido la creación de medicamentos biológicos o sintéticos que bloquean múltiples vías y componentes del sistema inmunitario⁴. La identificación del factor de necrosis tumoral (TNF- α) como una citoquina implicada en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias, permitió el desarrollo del primer grupo de medicamentos biológicos, los inhibidores de TNF- α . Posteriormente, se identificaron otros mar-

cadres inmunológicos asociados a estas enfermedades y el desarrollo de terapias dirigidas contra los mismos. Estos incluyen citoquinas o sus receptores (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23), el factor activador de linfocitos B (BLyS/BAFF), el ligando inductor de proliferación de células B (APRIL), marcadores de superficie celular (CD20, CD52), moléculas co-estimuladoras (CD40/CD40-L, CD80/CD86) y vías de señalización de diferentes citoquinas como las quinasas Janus (JAK)⁵. Debido a su mayor especificidad en comparación con los inmunosupresores convencionales, estas terapias generalmente presentan efectos secundarios más leves y los más graves son poco frecuentes⁴. No obstante, estas terapias no remiten la enfermedad al completo, por lo que las recaídas son comunes. Por ejemplo, la depleción de células B con rituximab, dirigido frente a CD20, aunque ha demostrado eficacia en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y lupus nefrítico, no supone una cura definitiva de la enfermedad ya que no elimina las células B que residen en los órganos linfoides secundarios. Este problema también se aplica al belimumab, que interviene en la activación de células B al dirigirse frente al factor de activación de células B (BAFF) y que es utilizado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES)⁶. Como consecuencia, se han intentado desarrollar estrategias con el objetivo de restaurar la tolerancia inmunológica y lograr remisiones completas. Esto se puede conseguir mediante la aplicación de quimioterapia a altas dosis combinada con un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) autólogas o, en casos menos frecuentes, alogénicas. Sin embargo, en el LES, al igual que en otras enfermedades autoinmunes, este tratamiento presenta efectos tóxicos⁷.

La terapia celular ha experimentado un rápido avance gracias a la creación de receptores modificados genéticamente, como los receptores de antígeno quimérico (CAR), especialmente en el tratamiento del cáncer, donde se ha demostrado la eficacia para erradicar neoplasias malignas derivadas de células B como linfomas y leucemias. Como consecuencia, recientemente, se ha explorado el potencial de las terapias CAR-T para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes mediadas por células B como el lupus eritematoso sistémico (LES)⁸⁻¹⁰, la esclerosis sistémica (ES)^{11,12} y la artritis reumatoide (AR)¹³, ofreciendo una nueva modalidad de tratamiento prometedora e innovadora. Además, se están investigando otras variantes de las células CAR-T para enfermedades autoinmunes, entre las que se encuentran las células T con receptor de autoanticuerpo quimérico (CAAR-T)¹⁴, que se dirigen contra células productoras de un autoanticuerpo específico, o las células T reguladoras CAR (CAR-Treg)¹⁵, que pueden restablecer la tolerancia inmunológica.

El propósito de esta revisión es analizar la aplicación de la terapia CAR-T para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

TECNOLOGÍA CAR-T

Los linfocitos T son fundamentales en el sistema de defensa del cuerpo, desempeñando un papel importante en la inmunidad adaptativa contra agentes patógenos y células tumorales. Estos linfocitos se desarrollan primariamente en el timo, donde adquieren su receptor de antígeno, conocido como receptor de células T (TCR) (Figura 1A). La transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT) surgió como una estrategia inicial basada en el TCR, que consiste en recolectar y expandir células T del propio paciente capaces de reconocer y eliminar células tumorales portadoras de antígenos específicos. Esta estrategia tenía como objetivo validar la capacidad de los componentes celulares del sistema inmunitario para rechazar tumores y es la base de muchas estrategias de inmunoterapia génica, incluyendo las células CAR-T¹⁶.

La terapia CAR-T se basa en el uso de células T modificadas genéticamente para expresar un CAR, que les permitan reconocer y eliminar células que expresan un antígeno determinado. El término quimérico procede de los diferentes orígenes de los componentes individuales del CAR: un dominio de reconocimiento de antígeno extracelular derivado de anticuerpos, en concreto un fragmento variable de cadena única (scFv, por sus siglas en inglés), un dominio transmembranal y un dominio de activación intracelular derivado de moléculas de señalización de células T. Para la generación de células CAR-T, se utilizan generalmente vectores retrovirales (gamma-retrovirales o lentivirales) para la expresión estable del transgén que codifica el CAR en los linfocitos T. Una vez modificados, se expanden por un corto periodo de tiempo (3-7 días) y se suministran al paciente, generalmente, por vía intravenosa¹⁶.

En 1989, se diseñó el primer receptor sintético utilizando la región constante del receptor de células T y la región variable de un anticuerpo¹⁷. Sin embargo, la dificultad para cultivar células T y el diseño inicial (scFv-TCR α o scFv-TCR β), limitaba su aplicabilidad. Diseños posteriores que incluyeron el dominio intracelular de CD3 ζ ¹⁸ y otros dominios de moléculas co-estimuladoras como CD28¹⁹ (Figura 1B), mejoraron sustancialmente el potencial de estos receptores quiméricos. Finalmente, fue la combinación de las investigaciones en ingeniería de los CARs con los nuevos desarrollos en sistemas de transferencia génica basados en vectores retrovirales²⁰ lo que consiguió trasladar estas tecnologías a los pacientes, obteniendo beneficios claros en clínica cuando se utilizó como diana CD19²¹. Estos resultados impulsaron tanto la inversión pública como la privada en estas estrategias y a día de hoy hay más de 10.000 artículos y 1.700 ensayos clínicos utilizando células CAR-T frente a varios antígenos. Estos estudios dieron como primer resultado la aprobación en 2017 del primer medicamento de terapia génica para el

tratamiento de cáncer, en concreto para el tratamiento de neoplasias de tipo B refractarias²², marcando un hito en el tratamiento del cáncer. Aunque la pandemia de COVID-19 ha desacelerado el progreso, la terapia CAR-T sigue siendo una innovación transformadora que está en constante evolución. Esto se refleja en la diversidad de productos y dianas terapéuticas que son objeto de investigación, junto con la aprobación de otros 5 fármacos²³.

Producción de células CAR-T

La producción de células CAR-T implica personalizar las células del propio paciente para evitar el rechazo alérgico o la enfermedad de injerto contra huésped. El proceso comienza con la recolección de células T de la sangre del paciente mediante aféresis, que permite la extracción selectiva de ciertas células, como las células T y la devolución del resto de los componentes sanguíneos al paciente. Estas células luego se transducen con un vector retroviral (gammaretroviral o lentiviral) que contiene el constructo CAR y se expanden in vitro. Antes de la infusión de las células CAR-T, el paciente es sometido a una depleción de linfocitos preparatoria utilizando agentes quimioterapéuticos para eliminar células supresoras del sistema inmunitario. Finalmente, las células CAR-T se infunden en los pacientes donde atacan a las células que expresan los marcadores reconocidos por el CAR²³ (Figura 2).

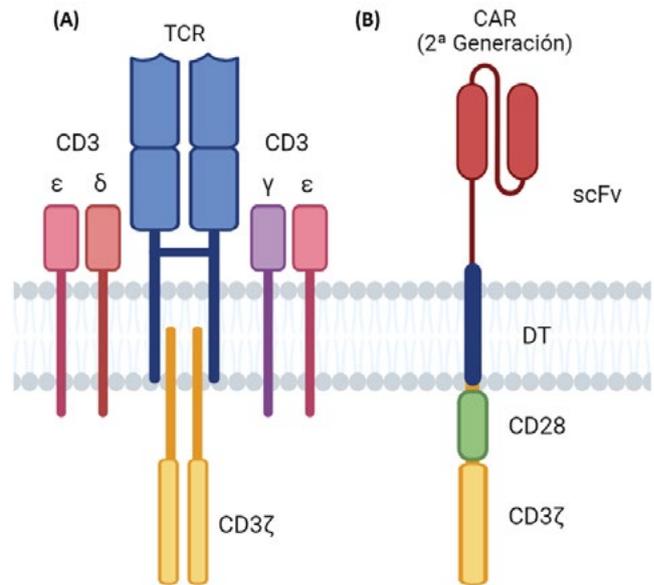


Figura 1. TCR y CAR-T. (A) El receptor de células T (TCR) es un complejo natural formado por seis cadenas: dos variables (α y β) que se unen a antígenos específicos y cuatro constantes (γ, δ, ε y ζ) que activan la célula T. (B) Por otro lado, el receptor de antígeno quimérico (CAR-T), en este caso de 2ª generación, es un receptor artificial con tres dominios: uno que reconoce antígenos de forma independiente al complejo HLA (scFv, *single chain variable fragment*) y que está unido por un dominio transmembrana (DT) al dominio de activación CD3ζ para activar la célula T y un dominio CD28 que co-estimula la célula T. El CAR de 1ª generación no cuenta con el dominio co-estimulador CD28 (figura creada con www.biorender.com).

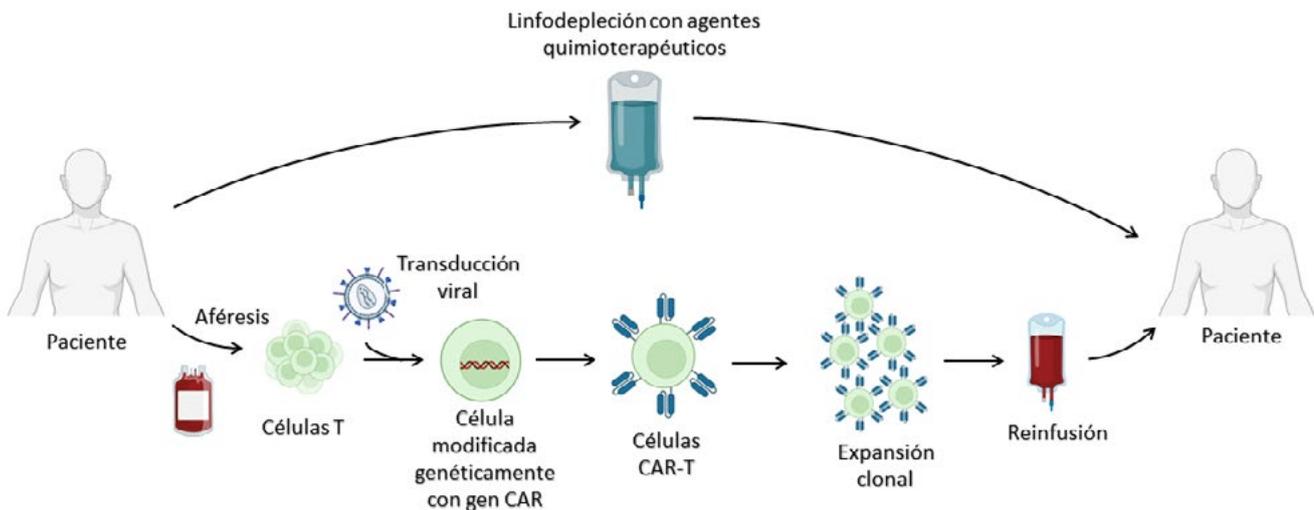


Figura 2. Visión general de la terapia CAR-T en la clínica. En primer lugar, se recolectan las células del sistema inmunitario del paciente mediante leucoféresis. Las células T se separan de otros componentes sanguíneos y se someten a un proceso de transferencia génica, generalmente utilizando un vector viral. Esto da lugar a la expresión de receptores de antígeno quimérico (CAR) en la superficie de las células T. Después de la amplificación ex vivo de las células T modificadas, se re-infunden en el mismo paciente. Antes de la infusión, en la mayoría de los casos, los pacientes se someten a una quimioterapia de acondicionamiento de depleción de linfocitos (figura creada con www.biorender.com).

Diseños de CAR-T

A lo largo de los años se han realizado distintos diseños del receptor CAR-T. Desde los primeros CARs que contenían un dominio ScFv y una cadena del receptor TCR α o TCR β ¹⁷ pasando por los CARs de primera generación consistentes en un dominio ScFv unido a una región transmembrana y el dominio de señalización de CD3 ζ ¹⁸. En estas dos construcciones se imitaba la primera señal del TCR tras la unión del CAR a su antígeno diana, pero no la segunda señal, necesaria para la activación eficaz de las células T. No es por tanto de extrañar, que estas construcciones iniciales no fueran suficientes para dirigir respuestas inmunitarias efectivas¹⁶.

Para superar esta limitación, se desarrollaron los CAR de segunda generación (Figura 1B), que incorporan un motivo intracelular adicional: el dominio de señalización de receptores co-estimuladores como 4-1BB (CD137) o CD28, permitiendo generar células T específicas de antígenos capaces de expandirse y secretar interleucina-2 (IL-2) después de exposiciones repetidas al antígeno. Los CAR de segunda generación han demostrado ser más eficaces y versátiles en la práctica clínica, además de más persistentes en el paciente, formando la base de todas las terapias CAR-T aprobadas como medicamentos²³. A pesar de estos impresionantes resultados todavía existen múltiples aspectos que deben optimizarse²⁴. Los más importantes a resolver son las recaídas en un porcentaje elevado (entre un 30-80%) de pacientes con neoplasias hematológicas y la ausencia de eficacias completas en leucemias mieloides y en tumores sólidos. Con la finalidad de superar estas limitaciones se está trabajando tanto en nuevos diseños del CAR²⁵ y nuevas maneras de expresar el CAR²⁶. Otra estrategia es la de modificar las células T para que, además del CAR, expresen otras moléculas potenciadoras (IL-12, IL-18, BITEs, etc) que incrementan su potencia y eliminan o disminuyen el efecto inmunosupresor del microentorno tumoral (células TRUCK).

APLICACIONES DE TERAPIA CAR-T EN AUTOINMUNIDAD

El éxito de la terapia CD19 CAR-T en neoplasias malignas de células B ha permitido su aplicación en pacientes afectados por enfermedades autoinmunes en las que las células B contribuyen a dicha patógenesis. Se ha visto que los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al marcador CD20 no son capaces de eliminar todas las células B autorreactivas, pues

to que este no se encuentra presente en todos los subtipos de células B. En contraste, el marcador CD19 se manifiesta en todo el linaje de células B, incluyendo los precursores de las células plasmáticas (plasmablastos). Como consecuencia, se han desarrollado estrategias CAR-T basadas en el marcador CD19. Estas dan lugar a la depleción de un mayor número de células B autorreactivas, especialmente en órganos linfoides y tejidos inflamados⁵.

La rápida expansión y activación de las células CAR-T después de la infusión puede conducir a una liberación excesiva de citocinas por la amplificación de la señal, la activación no específica de las células CAR-T, el microambiente inflamatorio y los factores relacionados con el paciente. Esta liberación excesiva de citocinas puede causar el síndrome de liberación de citocinas (CRS), que es una complicación potencialmente grave de la terapia con CAR-T. Además, la aplicación de CAR-T en enfermedades autoinmunes presenta otras limitaciones, como una mayor susceptibilidad a infecciones debido a la depleción de una gran proporción de células B del organismo, lo que compromete la función del sistema inmunitario.

Con el objetivo de dirigirse a células B autorreactivas y no eliminar todas las células B del organismo, se están explorando nuevas estrategias como las células CAAR-T (*Chimeric AutoAntibody Receptor*)¹⁴. A diferencia de las células CAR-T que son específicas de marcadores expresados en determinado tipo celular, las células CAAR-T expresan un autoantígeno extracelular que es reconocido por el receptor de células B (BCR). El reconocimiento del autoantígeno por parte de las células B autorreactivas conduce a la activación de las CAAR y a la lisis específica de las células B patógenas²⁷.

Por otra parte, las células Treg son células CD4+ implicadas en funciones inmunosupresoras, que mantienen la inmunotolerancia y previenen la autoinmunidad. En las enfermedades autoinmunes la población de estas células se encuentra desregulada, conduciendo a un defecto en la tolerancia e inflamación²⁸. Como consecuencia, se han propuesto distintas estrategias terapéuticas basadas en Treg con el objetivo de restaurar la tolerancia inmunológica en los tejidos afectados. Las células Treg poseen una baja especificidad, la cual puede ser incrementada mediante la integración del receptor CAR en este tipo de células, que pueden dirigir a las Treg hacia antígenos no necesariamente presentados por MHC¹⁵.

Las células CAR-T se han mostrado exitosas al ser dirigidas contra las células B en cáncer, por lo que parecía lógico pensar que podrían ser potencialmente interesante su aplicación en pacientes con enfermedades autoinmunes en las que las células B juegan un papel relevante tales como el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis sistémica, entre otras.

CAR-T en lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por la producción de autoanticuerpos frente a ácidos nucleicos o proteínas de unión al ADN, que conduce a la formación de inmunocomplejos que se depositan en tejidos, promoviendo un daño tisular. Actualmente no hay una cura para el LES y los tratamientos existentes como glucocorticoides, antipalúdicos y anticuerpos monoclonales tales como belimumab (bloquea el factor de estimulación de linfocitos B BLyS/BAFF) o anifrolumab (bloquea el receptor del interferón tipo 1 -IFNAR1-) son insuficientes para su control. En concreto, se ha observado que, a pesar de que las células B juegan un papel fundamental en la patogénesis del LES, la depleción de células B con los anticuerpos monoclonales actuales como el belimumab no consigue la remisión de los síntomas en muchos pacientes de lupus⁶.

Inicialmente, estudios en modelos murinos de LES evidenciaron la eficacia de la terapia CAR-T anti-CD19 en la depleción de células B y reducción de la progresión de la enfermedad^{29,30}. Posteriormente, se aplicó esta terapia en una paciente con LES severo y refractario que no respondía a otros tratamientos⁹. Los resultados a corto plazo (44 días) mostraron reducción de los signos de actividad de la enfermedad, evidenciado por una disminución en el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) y por la desaparición de autoanticuerpos propios del LES, a diferencia de los anticuerpos monoclonales anti-CD20. Esto último sugiere que los plasmablastos son la mayor fuente de autoanticuerpos. Además, la paciente no sufrió efectos adversos como el síndrome de liberación de citocinas (CRS), efectos neurotóxicos o citopenia prolongada. Otro estudio, con cinco pacientes, no solo obtuvo resultados similares en términos de eficacia y seguridad, sino que también sugirió que esta terapia podría conducir a una remisión libre de fármacos de la enfermedad¹⁰.

El seguimiento a largo plazo de 8 pacientes de LES, entre los que se incluyen la paciente anterior, mostró resultados significativos en el avance de la terapia CD19 CAR-T en LES. En concreto, el seguimiento se prolongó entre 6 y 29 meses tras la infusión de células CAR-T. A corto plazo, los resultados validaron la terapia anterior, mientras que a largo plazo se demostró que, en todos los pacientes, a pesar de su inadecuada respuesta a tratamientos inmunosupresores, remitieron los síntomas. Además, la población de células B se reconstituyó a los 2 años del tratamiento, sin ningún síntoma de recaída. Por otra parte, sólo se observó CRS de grado I en 5 de 8 pacientes, que consistió en fiebre leve con una media de 5 días de recuperación y sin mayores complicaciones. Solo uno de los 8 pacientes tuvo una infección que supuso una hospitalización, aunque se controló sin complicaciones con la administración

de antibióticos. De esta forma, se demostró que una única infusión de CD19 CAR-T puede conducir a una remisión a largo plazo de la enfermedad y libre de fármacos³¹.

A pesar de la eficacia mostrada, hay un mayor riesgo de infecciones y efectos secundarios por lo que, tras la identificación de autoantígenos inducidos en el LES: antígenos nucleares, antígenos citoplasmáticos, antígenos de membrana celular, antígenos relacionados con fosfolípidos, células sanguíneas, células endoteliales y antígenos del sistema nervioso³², se ha propuesto el diseño de CAAR-T frente a células B específicas de estos autoantígenos²⁷.

Además de la afección funcional de las células B, en el LES también existe una reducción del número y función de las células T_{reg} ⁶. Como consecuencia, se ha propuesto el uso de células Treg modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR- T_{reg})²⁷. Estas células T_{reg} podrían restaurar la población de células T_{reg} y, a su vez, aliviar los síntomas del LES, ya que se ha observado un aumento de las células T_{reg} en la piel inflamada tras una transferencia de Treg autólogas en un paciente con LES³³.

CAR-T en esclerosis sistémica (ES)

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune poco frecuente que afecta al tejido conectivo y que se caracteriza por una desregulación del sistema inmunitario, seguida de daño vascular y fibrosis. Se clasifica por la extensión de la fibrosis en a) ES cutánea limitada (ESl) que implica fibrosis de la piel distal a los codos y/o rodillas, pero sin afectación del tronco, aunque puede producirse engrosamiento cutáneo en la cara y el cuello y b) ES cutánea difusa (ESd), donde hay una involucración de la piel tanto distal como proximal a las rodillas y/o codos y/o tronco³⁴. La gran mayoría de los pacientes con ES presentan el fenómeno de Raynaud y afectaciones en órganos como la piel y el pulmón. A nivel serológico pueden presentar autoanticuerpos anti-ARN polimerasa III (RP11), anti-centrómero (ACA) o anti-ADN topoisomerasa (Scl70+)³⁴.

El tratamiento estándar incluye inmunosupresores como micofenolato mofetil, metotrexato, ciclofosfamida. En casos de resistencia a estos fármacos, se recurre a otras alternativas como el tocilizumab (que bloquea el receptor de la IL-6), el nintedanib (un inhibidor de receptores de la tirosina-quinasa), en caso de fibrosis pulmonar, además del rituximab, dado el descontrol alcanzado por las células B en esta patología. No obstante, como ocurre en el LES, la depleción células B CD20+ no es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, puesto que no elimina los precursores de células B, que están expandidos, ni los plasmablastos, posibles responsables de la producción de autoanticuerpos³⁴. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas sólo está

indicado para casos severos de ES con un pronóstico desfavorable, dado que la mortalidad asociada a esta terapia es alta¹¹.

Varios estudios han demostrado la efectividad de la terapia CAR-T en la esclerosis sistémica (ES). En un caso, se trató a un paciente de 60 años con ES difusa, que presentaba complicaciones como fibrosis e hipertensión pulmonar y fibrosis miocárdica, además de tener altos niveles de anticuerpos anti-RNA polimerasa III (RP11). La terapia fue bien tolerada, con fiebre leve (CRS de grado I) y sin signos del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias. Se observó una reducción en los niveles de autoanticuerpos RP11, junto con una mejora en la fibrosis pulmonar y miocárdica. Además, el *Índice de Actividad de EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research Group)*, que mide la actividad y severidad de la enfermedad en base a diferentes parámetros clínicos, disminuyó, indicando una mejora de la actividad de la enfermedad. La paciente también experimentó una reducción en los síntomas del fenómeno de Raynaud's¹¹.

En otro caso, se estudió a una paciente con ES Scl70+ y neumonía intersticial no específica (NSIP), tratada con CD19-CAR-T de tercera generación. Tampoco se observaron síntomas de CRS, y se evidenció una mejoría en la función pulmonar y una regresión en la fibrosis cutánea, evaluada por el *Modified Rodnan Skin Score*. Además, se observó la persistencia de las células CAR-T durante un período de 11 meses, en los que disminuyeron los autoanticuerpos. Cabe destacar también la desaparición de inmunocomplejos que activan al receptor Fcγ, que contribuyen a la patología de ES Scl70+¹². Estos dos casos clínicos proporcionan evidencia preliminar sobre la eficacia de la terapia CAR-T en el tratamiento a corto plazo de la esclerosis sistémica.

El seguimiento a largo plazo de 4 pacientes de ES, entre los que se incluyen el paciente de 60 años anteriormente mencionado, demuestra la eficacia de la terapia CD19 CAR-T. El seguimiento se prolongó entre 4 y 13 meses tras la infusión de células CAR-T. En todos los pacientes, la actividad global de la enfermedad, medida por el índice EUSTAR y el *Modified Rodnan Skin Score*, se redujo. Por otra parte, los autoanticuerpos propios de la enfermedad (anti-Scl70, anti-Th/To, anti-PM-Scl70) también se redujeron a los 6 meses del tratamiento. Al final del seguimiento se observó una recuperación de la población de células B, pudiéndose prescindir de la administración de glucocorticoides y medicación inmunosupresora. Respecto a los efectos adversos, 3 de los 4 pacientes sufrieron CRS de grado I que fue recuperado en un lapso de 5 días. En conclusión, la infusión única de CD19 CAR-T resultó efectiva a la hora de conseguir la remisión a largo plazo de la enfermedad y sin necesidad del uso de más fármacos³¹.

CAR-T en artritis reumatoide (AR)

La artritis reumatoide, es una enfermedad crónica autoinmune que afecta mayoritariamente a las articulaciones y tejidos blandos periarticulares. El tratamiento de la AR se centra en el alivio de la inflamación con corticoides u otros AINES como el naproxeno. Además, se emplean fármacos antirreumáticos (DMARDs) para detener la degradación de la articulación, entre los que destacan el metotrexato y tratamientos biológicos, especialmente, aquellos dirigidos contra el TNF (adalimumab, infliximab o etanercept)³⁵.

En la AR, se produce una acumulación de células B en la cavidad sinovial, donde generan autoanticuerpos que conducen a la degradación de la articulación. Entre ellos destacan el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA)³⁵. Debido a la presencia de ACPA en AR, se ha planteado el uso de CAR-T específicos de células B productoras de ACPA. Concretamente, se ha desarrollado una estrategia que se basa en el desarrollo de CAR-T modificadas para reconocer péptidos citrulinados marcados con fluoresceína isotiocianato (FITC). Estos péptidos, añadidos exógenamente, también son reconocidos por el receptor de las células B específicas de estos autoantígenos. De esta manera, se establece una interacción específica entre las células B autorreactivas y las CAR-T, permitiendo la eliminación selectiva de diversos tipos de células B autorreactivas que reconocen autoantígenos citrulinados, como vimentina, colágeno tipo II, fibrinógeno y tenascina-C¹³.

Otro enfoque prometedor consiste en la inducción de tolerancia en la cavidad sinovial de las articulaciones mediante células CAR-T_{reg}. Estudios preliminares sugieren que las células T_{reg} modificadas para reconocer citrulina vimentina (CV), presente exclusivamente en la matriz extracelular del tejido sinovial inflamado, podría atraer a las células CAR-T_{reg} al foco de inflamación²⁷.

CAR-T en vasculitis asociada a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA)

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA) son un grupo de enfermedades autoinmune que afectan a vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre y se caracterizan por la producción de ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3-ANCA) o la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) por parte de las células B. Estos anticuerpos activan a las células mieloides; especialmente, neutrófilos y monocitos que desencadenan inflamación vascular y daño tisular³⁶.

Este tipo de vasculitis se clasifica en tres en función de las características clínicas: granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Su presentación clínica suele ser heterogénea pero los órganos más frecuentemente afectados son el tracto respiratorio y el riñón.

En este sentido, una de las complicaciones clínicas más graves es la glomerulonefritis. Los tratamientos actuales incluyen glucocorticoides, ciclofosfamida y otros inmunosupresores como azatioprina, micofenolato y metotrexato. Además, de fármacos biológicos como el rituximab, aunque su eficacia es limitada³⁶.

Estudios recientes en modelos de ratón con vasculitis MPO-ANCA han demostrado la eficacia de la terapia CD19 CAR-T, donde se ha observado una reducción significativa de células B y plasmablastos y, consecuentemente, protección frente al daño tisular renal³⁷. Esto evidencia que la terapia CAR-T puede ofrecer una alternativa terapéutica para pacientes con vasculitis ANCA que no responden a los tratamientos actuales.

LIMITACIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

La terapia CAR-T podría ser una alternativa eficaz para los pacientes que no responden a los tratamientos tradicionales. Sin embargo, presenta diversas limitaciones.

En primer lugar, sólo se ha realizado un estudio a largo plazo (29 meses) donde se ha visto que el tiempo de permanencia de células CAR-T en el individuo no es prolongado (entre 26 y 79 días). La duración de las células CAR-T, además, se ve aún más comprometida por los tratamientos inmunosupresores previos. En dicho estudio, los pacientes que fueron tratados con rituximab tuvieron menor persistencia de células CAR-T que los que no se vieron sometidos a dicho tratamiento. A pesar de ello, la depleción de las células autorreactivas a corto plazo podría ser suficiente, ya que durante la duración del estudio no se observaron signos de las enfermedades. No obstante, se requieren estudios que evalúen a los pacientes durante un mayor período de tiempo para comprobar si se necesita una mayor persistencia de las células CAR-T en el individuo⁷. Una posible solución sería el uso de células CAR-T de tercera generación para aumentar su efectividad y durabilidad³⁸.

En algunos casos, la eliminación de células B no es suficiente para controlar la enfermedad debido a la persistencia de células plasmáticas de larga vida en la médula ósea, que pueden contribuir a la producción de autoanticuerpos y no expresan el marcador CD19. Por ello, el desarrollo de células CAR-T orientadas a otros marcadores específicos de células plasmáticas como CD38 o BCMA adquiere especial relevancia³⁹⁻⁴¹. Otro motivo de peso que puede impedir el tratamiento eficaz con CAR-T es que los síntomas clínicos en enfermedades autoinmunes

sean irreversibles como, por ejemplo, el daño renal en LES o fibrosis pulmonar en esclerosis sistémica⁴². Por ello, el diagnóstico precoz y la rapidez en el tratamiento son fundamentales para minimizar el riesgo de daño orgánico permanente.

Por otro lado, al igual que las terapias convencionales, la terapia CAR-T también conduce a una inmunosupresión que aumenta el riesgo de infecciones. Además, presenta algunos efectos adversos como fiebre o fatiga o incluso complicaciones graves como el síndrome de liberación de citoquinas o la neurotoxicidad. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) es menos frecuente en pacientes con autoinmunidad que en pacientes con cáncer, debido a que la carga de células B es mucho menor en las enfermedades autoinmunes⁴³. El tratamiento para evitar el CRS y neurotoxicidad se basa en antipiréticos, glucocorticoides y el bloqueo del receptor de la IL-6 con tocilizumab. No obstante el uso de glucocorticoides u otros tratamientos para evitar CRS podría inmunosuprimir el sistema inmunológico, lo que puede conducir a una reducción de la eficacia de las CAR-T⁴⁴.

Finalmente, debido al alto precio de la terapia CAR-T (373,000-530,000\$)⁴⁵, sin incluir los honorarios hospitalarios y los fármacos para tratar los efectos secundarios, su alcance se limita a un reducido número de pacientes. Sin embargo, su potencial para reducir la necesidad de inmunosupresores a largo plazo, junto con la posibilidad de lograr una remisión duradera libre de fármacos, la podrían convertir en una alternativa posiblemente rentable frente al costo de terapias convencionales (100,000\$/año)⁷. De igual manera, se necesita optimizar el proceso de producción para reducir el costo y aumentar la accesibilidad del tratamiento.

CONCLUSIONES

La terapia CAR-T ha sido introducida con éxito en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Este enfoque único se basa en la compleja fabricación de un producto celular autólogo genéticamente modificado y personalizado que requiere un menor uso de fármacos convencionales. Esto marca el inicio de una nueva era en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, transformando el principio actual de inmunosupresión a largo plazo en una estrategia que induce un reinicio inmunitario. Es importante destacar que la investigación sobre la terapia con células CAR-T para enfermedades autoinmunes aún está en curso, y se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller, F. W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr. Opin. Immunol.* 80, 102266 (2023).
2. Wang, L., Wang, F. & Gershwin, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern. Med.* 278, 369–395 (2015).
3. Van Der Kooij, S. M. et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1356–1362 (2007).
4. Fugger, L., Jensen, L. T. & Rossjohn, J. Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Cell* 181, 63–80 (2020).
5. Felten, R., Mertz, P., Sebbag, E., Scherlinger, M. & Arnaud, L. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov. Today* 28, 103612 (2023).
6. Lazar, S. & Kahlenberg, J. M. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu. Rev. Med.* 74, 339–352 (2023).
7. Schett, G., Mackensen, A. & Mougiakakos, D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *The Lancet* 402, 2034–2044 (2023).
8. Kretschmann, S. et al. Successful Generation of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells from Patients with Advanced Systemic Lupus Erythematosus. *Transplant. Cell. Ther.* 29, 27–33 (2023).
9. Mougiakakos, D. et al. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* (2021).
10. Mackensen, A. et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.* 28, 2124–2132 (2022).
11. Bergmann, C. et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (ES) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann. Rheum. Dis.* 82, 1117–1120 (2023).
12. Merkt, W. et al. Third-generation CD19-CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* ard-2023-225174 (2023) doi:10.1136/ard-2023-225174.
13. Zhang, B. et al. In vitro elimination of autoreactive B cells from rheumatoid arthritis patients by universal chimeric antigen receptor T cells. *Ann. Rheum. Dis.* 80, 176–184 (2021).
14. Ellebrecht, C. T. et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 353, 179–184 (2016).
15. Riet, T. & Chmielewski, M. Regulatory CAR-T cells in autoimmune diseases: Progress and current challenges. *Front. Immunol.* 13, 934343 (2022).
16. Sadelain, M., Rivière, I. & Riddell, S. Therapeutic T cell engineering. *Nature* 545, 423–431 (2017).
17. Gross, G., Waks, T. & Eshhar, Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86, 10024–10028 (1989).
18. Eshhar, Z., Waks, T., Gross, G. & Schindler, D. G. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 720–724 (1993).
19. Alvarez-Vallina, L. & Hawkins, R. E. Antigen-specific targeting of CD28-mediated T cell co-stimulation using chimeric single-chain antibody variable fragment-CD28 receptors. *Eur. J. Immunol.* 26, 2304–2309 (1996).
20. Cooper, D. N. Murine retroviral vectors and human gene therapy. *Science* 228, 650, 653 (1985).
21. Kalos, M. et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci. Transl. Med.* 3, 95ra73 (2011).
22. O’Leary, M. C. et al. FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 25, 1142–1146 (2019).
23. Lu, J. & Jiang, G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol. Cancer* 21, 194 (2022).
24. Majzner, R. G. & Mackall, C. L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat. Med.* 25, 1341–1355 (2019).
25. Kloss, C. C., Condomines, M., Cartellieri, M., Bachmann, M. & Sadelain, M. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells. *Nat. Biotechnol.* 31, 71–75 (2013).
26. Tristán-Manzano, M. et al. Lentiviral vectors for inducible, transactivator-free advanced therapy medicinal products: Application to CAR-T cells. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 32, 322–339 (2023).
27. Orvain, C., Boulch, M., Bousso, P., Allanore, Y. & Avouac, J. Is There a Place for Chimeric Antigen Receptor–T Cells in the Treatment of Chronic Autoimmune Rheumatic Diseases? *Arthritis Rheumatol.* 73, 1954–1965 (2021).
28. Klatzmann, D. & Abbas, A. K. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 283–294 (2015).
29. Jin, X. et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell. Mol. Immunol.* 18, 1896–1903 (2021).
30. Kansal, R. et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci. Transl. Med.* 11, eaav1648 (2019).
31. Müller, F. et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-up. *N. Engl. J. Med.* 390, 687–700 (2024).
32. Yaniv, G. et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun. Rev.* 14, 75–79 (2015).

33. Dall’Era, M. et al. Adoptive Treg Cell Therapy in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 71, 431–440 (2019).
34. Pope, J. E. et al. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 19, 212–226 (2023).
35. Di Matteo, A., Bathon, J. M. & Emery, P. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 402, 2019–2033 (2023).
36. Kitching, A. R. et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat. Rev. Dis. Primer* 6, 71 (2020).
37. Lodka, D. et al. CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury. *Ann. Rheum. Dis.* ard-2023-224875 (2024) doi:10.1136/ard-2023-224875.
38. Roselli, E. et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. *J. Immunother. Cancer* 9, e003354 (2021).
39. Guo, Y. et al. Efficiency and side effects of anti-CD38 CAR T cells in an adult patient with relapsed B-ALL after failure of bi-specific CD19/CD22 CAR T cell treatment. *Cell. Mol. Immunol.* 17, 430–432 (2020).
40. Li, X. et al. Characterization of the Therapeutic Effects of Novel Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD38 on Multiple Myeloma. *Front. Oncol.* 11, 703087 (2021).
41. Roex, G. et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J. Hematol. Oncol.* J Hematol Oncol 13, 164 (2020).
42. Schett, G., Mackensen, A. & Mougiakakos, D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *The Lancet* 402, 2034–2044 (2023).
43. Arnold, C. Autoimmune disease is the next frontier for CAR T cell therapy. *Nat. Med.* 30, 6–9 (2024).
44. Wang, X. et al. Impact of glucocorticoids on short-term and long-term outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with CAR-T therapy. *Front. Immunol.* 13, 943004 (2022).
45. Hernandez, I., Prasad, V. & Gellad, W. F. Total Costs of Chimeric Antigen Receptor T - Cell Immunotherapy. *JAMA Oncol.* 4, 994 (2018).

REVISIÓN**COLABORACIÓN ESPECIAL**Rosa Maria
Piñeiro
Albero ¹Javier
Gutierrez
Adame ²Jose Miguel
Bellod
Guillem ³Mª Dolores
Roldan
Valcarcel ⁴Maite San
Saturnino ⁵

¹ CEO Cuidados Personalizados de Precisión. Dra. e-Health. Desarrolla algoritmos IA Vocal EPA en SEMAIS. SMS

² Doctorando. Escuela Enfermería Fundación Jiménez Díaz. UAM

³ Dr. Enfermería. Herramientas IA en la toma de decisiones. Urgencias HUElda

⁴ Dra. Enfermera Gestora de Casos de Pacientes Crónicos Complejos HCUVA Murcia

⁵ Psicóloga en Psico-cardiología. Organizaciones Pacientes Fundación Española del Corazón

CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: HACIA UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia autoinmune impulsada por anticuerpos antifosfolípidos circulantes que anuncian, fundamentalmente, pero no exclusivamente, trombosis vascular y complicaciones obstétricas ¹, y que, tanto como por sus manifestaciones clínicas directas², como indirectas, como por el tratamiento que precisa, puede afectar profundamente la calidad de vida de quienes lo padecen.^{3,4}

Es, en estas manifestaciones precisamente, donde las enfermeras pueden desarrollar un papel clave en la enseñanza del manejo, tanto del síndrome como sus manifestaciones, así como en el abordaje de los cuidados que conllevan, ya que todo ello contribuirá de forma decisiva en mejorar la calidad de vida de quien lo padece.⁵ Y, con este artículo, nos marcamos como objetivo destacar los puntos claves a tener en cuenta para las enfermeras para intervenir en esta población a estudio.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

A nivel mundial, la prevalencia exacta del SAF no está bien definida, pero se estima que afecta a alrededor de 40 a 50 personas por cada 100.000 individuos en la población general.^{1,2}

Los anticuerpos antifosfolípidos reconocen fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos y no solo son marcadores de enfermedad, sino también impulsores clave de la fisiopatología del SAF.⁶ Los eventos trombóticos en el SAF pueden atribuirse a varios factores, incluyendo células endoteliales activadas, plaquetas y células de la línea mieloide, así como alteraciones en los sistemas de coagulación y fibrinolítico.²

Estos anticuerpos pueden ser de varios tipos, principalmente anticuerpos anticardiolipina (AAC), anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anti-β2-glicoproteína.^{6,7} La presencia de estos anticuerpos provoca una alteración de la cascada de coagulación,

favoreciendo la aparición de trombosis que crean una situación de hipercoagulabilidad, y aumento del riesgo de aborto en mujeres embarazadas.⁶⁻⁸

Además, existen otras múltiples manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Dichas manifestaciones podemos dividir las en tres tipos de alteraciones:²

- Alteraciones hematológicas como son: trombocitopenia, leucopenia/linfopenia, anemia hemolítica autoinmune y alteraciones hemorrágicas.
- Alteraciones de la piel: livedo racemosa,³ fenómeno de Raynaud, úlceras cutáneas, lesiones pseudovasculíticas y urticaria crónica.
- Y por último, alteraciones neurológicas: migraña, corea/atetosis, epilepsia, pseudotumor cerebral, trastornos de la conducta⁹

De estas manifestaciones que podríamos etiquetar como “no clásicas” podemos resaltar, dentro de las más frecuentes a las hematológicas, presentes en un 39% de los casos, seguidas de las cutáneas, presentes en un 25% y los trastornos neurológicos no trombóticos en un 16% de los casos.¹⁰

Un grupo específico de pacientes con SAF experimentan múltiples episodios de trombosis en vasos pequeños de varios órganos en un período breve,⁵⁻⁸ conocido como SAF catastrófico. Este fenómeno se asocia con una tasa de mortalidad que puede llegar hasta el 30%.

Pero, además, en los pacientes con SAF se ha observado un incremento del riesgo cardiovascular⁷, mediado tanto por factores clásicos como por otros menos conocidos, relacionados con el propio SAF, como son la inflamación, la trombosis y la aterogénesis acelerada mediada por anticuerpos antifosfolípidos.

Desde el punto de vista terapéutico, los pacientes que padecen esta enfermedad autoinmune deben seguir un tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de los trombos. El manejo terapéutico de elección de primera línea son los antivitaminicos K, como el acenocumarol o la warfarina. Estos medicamentos modifican el valor INR del plasma sanguíneo para conseguir unos niveles establecidos según las guías entre 2-3 en general (dependiendo del caso específico y el tipo de trombosis desarrollada), con el fin de prevenir tanto episodios trombóticos como hemorrágicos, siendo esta la principal complicación de pacientes anticoagulados. Sin embargo, el control y manejo de estos valores es muy complejo, ya que existen multitud de interacciones tanto con alimentos por la presencia de vitamina K, como las judías verdes, remolacha, atún, etc., como fármacos que pueden tanto potenciar como disminuir el efecto anticoagulante del antivitaminico K (paracetamol, AINES, amoxicilina, simvastatina, sertralina, etc.).^{7,11-13}

IDENTIFICANDO PUNTOS DE POSIBLE INTERVENCIÓN POR PARTE DE ENFERMERÍA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON SAF

Riesgo cardiovascular en pacientes con SAF

En los pacientes con SAF se ha observado un **incremento del riesgo cardiovascular**⁷, mediado tanto por factores clásicos como por otros menos conocidos, relacionados con el propio SAF, como son la inflamación, la trombosis y la aterogénesis acelerada mediada por anticuerpos antifosfolípidos.

Un estudio publicado por Yelnik CM et al.¹³ indicó que la **dislipemia** no se trata adecuadamente en pacientes diagnosticados con SAF. Como consecuencia de este hecho, los pacientes tienen mayor riesgo de padecer algún tipo de evento cardiovascular,¹⁴ que pueda agravar y complicar su estado de salud, añadido a los problemas de trombosis asociados al SAF.¹³

Tektonidou MG. Et al.,⁷ en su estudio publicado en 2022, afirman que los eventos cardiovasculares relacionados directamente con los factores de riesgo, como es la dislipemia, son la principal causa de morbimortalidad en pacientes diagnosticados con SAF. El riesgo de padecer aterosclerosis y eventos cardiovasculares en pacientes fumadores, diagnosticados de hipertensión arterial, dislipemia y obesidad es más elevado. Por ello, se debe promocionar estilos de vida saludables acompañados del manejo terapéutico anticoagulante de estos pacientes para prevenir eventos no deseados y mejorar su calidad de vida.⁷ Cerca del **25%** de los pacientes diagnosticados de SAF presenta **dislipemia**, por ello la importancia que toma la **prevención y promoción** en estos casos.¹⁵

Respecto al **tabaquismo**, se trata de un factor de riesgo no solo cardiovascular, sino posible desencadenante de diferentes patologías. Una de ellas, estrechamente relacionada con los pacientes diagnosticados con SAF, es la trombosis venosa profunda. Los pacientes que padecen SAF tienen un riesgo de trombosis continuo por la patogenia de su enfermedad,¹³ mientras que, si suman factores como el tabaco, el riesgo de padecer algún evento trombótico se multiplica.^{16,17}

La **hipertensión arterial** representa al factor de riesgo cardiovascular más prevalente en pacientes diagnosticados con SAF, especialmente en aquellos que padecen episodios de trombosis arterial, pudiendo incrementar las posibilidades de que suceda algún episodio de este tipo.¹⁸ Sumado a la dislipemia, un estudio publicado Cervera R. et al¹⁹ afirma que entre un 15 y un 20% de los pacientes con SAF padecen hipertensión o dislipemia, mientras que según otros autores la hipertensión está presente en al menos un tercio de las personas con SAF.^{20,21}

Otros factores de riesgo cardiovascular importantes son la **diabetes y la obesidad**. En cuanto a la diabetes, en pacientes diagnosticados con SAF, un estudio demostró que aquellos pacientes diagnosticados de forma simultánea de SAF y diabetes mellitus tipo 2, presentaban un mayor riesgo de padecer episodios de trombosis venosa.²¹ Respecto a la obesidad, el riesgo intrínseco que conlleva de padecer eventos cardiovasculares, así como desarrollar resistencia a la insulina, traducida en un nuevo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, actúa como factor de riesgo en pacientes diagnosticados con SAF.²²

A pesar de los avances en la atención médica, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal preocupación de salud en todo el mundo para muchos pacientes.¹⁴ Es cada vez más claro que existe una conexión significativa entre las enfermedades autoinmunes, como el SAF, y los problemas cardiovasculares. Su bienestar es nuestra prioridad, y comprendemos la importancia de abordar estas interrelaciones para garantizar su salud a largo plazo.²³⁻²⁵

Depresión y estrés

Los síntomas neurológicos no trombóticos⁹ se caracterizan por su aparente inespecificidad, dado que la disfunción neurológica asociada abarca una gama de manifestaciones como consecuencia, tanto de procesos vasculares, como de daño neuronal directo, en muchos casos por mecanismos desconocidos.

En los pacientes con SAF puede ser particularmente difícil de distinguir de las discapacidades de aprendizaje funcional.²⁶ Esto es debido a que el trastorno neurocognitivo puede afectar al menos uno de los cinco dominios cognitivos que se evalúan, como son la atención, la función ejecutivas, memoria o el lenguaje y la habilidad motora, lo que dificulta la identificación o diferenciación con otras alteraciones o discapacidades con los mismos síntomas.²⁶

Muchos pacientes con SAF se enfrentan a nuevos límites sobre lo que pueden hacer y se sienten estresados o preocupados por los resultados del tratamiento y el futuro.^{26,27}

Si a esto añadimos que algunas de sus actividades favoritas pueden resultar más difíciles de realizar, les resulta más complicado adaptarse a la nueva realidad, como explican los estudios en el manejo del SAF.²⁸

Es normal tener sentimientos temporales de tristeza, pero si estos sentimientos duran en el tiempo podemos encontrarnos ante una depresión que puede afectar nuestra capacidad para seguir con nuestra vida diaria y disfrutar de nuestras relaciones personales.²⁹⁻³¹

La **depresión** y el **estrés** afectan a cada persona de manera diferente. En el caso de personas que tienen una enfermedad crónica, su tratamiento y el control de los síntomas de la misma puede ayudar a aliviar los síntomas de la depresión.^{32,33}

El estrés, como respuesta adaptativa a percepciones de amenaza o peligro, ejerce un profundo impacto en la salud tanto física como emocional de los individuos. La acumulación de los efectos del estrés a lo largo del tiempo, en los pacientes que sufren SAF, puede generar disfunciones en el cerebro y el cuerpo, debilitando el sistema inmunológico y aumentando la vulnerabilidad a diversas enfermedades.³⁴

Control de anticoagulación

Los pacientes que padecen esta enfermedad autoinmune deben seguir un tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de los trombos.

En los últimos años, se han comercializado un nuevo grupo de fármacos denominados anticoagulantes directos, apareciendo en el escenario como una alternativa eficaz y segura para aquellos pacientes que necesitan tratamiento anticoagulante. Actualmente, son prescritos asiduidad en pacientes diagnosticados de fibrilación auricular que requiere tratamiento anticoagulante. No necesitan un control exhaustivo del INR y la labilidad de los valores es mucho menor que con los antivitaminicos K.^{34,35}

Sin embargo, las principales sociedades científicas internacionales de hematología, reumatología y cardiología no recomiendan el uso de estos anticoagulantes como primera línea de tratamiento. Indican que uso debe restringirse a las trombosis venosas y únicamente cuando el tratamiento con otros anticoagulantes no sea efectivo.^{36,37}

Por tanto, ante la necesidad de tratamiento, principalmente con antivitaminicos K, estos pacientes van a requerir un seguimiento exhaustivo y milimétrico de su nivel de coagulación (INR) para prevenir complicaciones y episodios de trombosis.³⁸ La Enfermería debe ser la disciplina encargada de liderar los cuidados de los pacientes diagnosticados con SAF, debido al complejo manejo terapéutico del tratamiento anticoagulante.

PAPEL E INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA DE PRÁCTICA AVANZADA EN SAF

La mejora de la práctica clínica en pacientes con SAF involucra múltiples niveles de acción, con un enfoque específico en la intervención de Enfermería para mejorar su calidad de vida.^{5,32,33}

En primer lugar, es crucial **fortalecer la formación** de los profesionales de enfermería en enfermedades autoinmunes, particularmente en SAF. Esto garantizará un conocimiento teórico y práctico óptimo para brindar cuidados de calidad, incluyendo promoción

de la salud y prevención de enfermedades. La adquisición de competencias puede lograrse mediante programas de postgrado con un plan formativo centrado en características y cuidados necesarios, como identificación de signos y síntomas, métodos diagnósticos y tratamiento.

Uno de los objetivos principales de los profesionales de la salud es identificar signos de alarma, como alteraciones cutáneas (livedo reticularis)³ y síntomas hemodinámicos¹⁻², en pacientes con diagnóstico o sospecha de SAF. Puesto que la evolución clínica del SAF es muy variada, con una presentación de cuadros asintomáticos o incluso transitorios, a llegar a ser un cuadro que puede comprometer de forma multisistémica al paciente, acompañado de una alta mortalidad. De ahí que resaltemos la necesidad de identificación y conocimiento específico por equipos multidisciplinares, para un abordaje proporcional a las necesidades del paciente con SAF.⁴ Resaltando del equipo el papel fundamental de las enfermeras, como integrantes clave del equipo de atención multidisciplinaria, puesto que desempeñan un papel esencial en la detección temprana de estos signos y síntomas, por su relación estrecha y continua con el paciente, lo que contribuye a un diagnóstico y tratamiento más oportunos, reduciendo así la morbilidad y mortalidad asociadas.⁵ La presencia de enfermeras con competencias avanzadas es fundamental para mejorar la atención a pacientes crónicos complejos y sus cuidadores, promoviendo continuamente la calidad de la atención y la coordinación en la comunidad.^{5,31-33}

Esto es debido a que precisamente, en el caso de las **manifestaciones cutáneas** asociadas al SAF, la mayoría de las veces los pacientes son derivadas, por los médicos de atención primaria, a los profesionales de enfermería, por ser estos los encargados de las unidades de heridas y úlceras. La visión holística de Enfermería podría contribuir a un diagnóstico temprano por ser precisamente manifestaciones no clásicas que pueden hacer que el diagnóstico se retrase, lo que puede dificultar el manejo o abordaje.³²

Tras todo lo expuesto, hemos de resaltar que el objetivo claro de los profesionales de enfermería³³ a la hora de cuidar a los pacientes en la identificación de signos/síntomas de alarma relacionadas con su patología, facilitará sin duda un diagnóstico precoz de descompensaciones, lo que ayudará a una temprana actuación e inicio del tratamiento más adecuado, que disminuirá la comorbilidad y mortalidad de dicha población. La evolución progresiva en competencias basadas en la evidencia de las enfermeras con las figuras de enfermeras de práctica avanzada a nivel nacional, y cada vez más presente en algunas comunidades de las enfermeras gestoras de casos para el abordaje y seguimientos de los pacientes crónicos complejos, son prueba de ello.⁵ Y por último añadir que no es solo beneficioso para el paciente, sino tam-

bién para los cuidadores como sus profesionales de referencia, ya que se facilitan las transiciones y garantiza la continuidad de cuidados interniveles asistenciales, como para el propio sistema de salud por la reducción de coste evidenciada.⁵

El segundo objetivo en la formación consiste en la **implementación de sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas**. Esto implica la utilización de nuevas herramientas y **algoritmos digitales** diseñados para mejorar la **atención de los cuidados** tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. Estamos introduciendo sistemas basados en inteligencia artificial (IA) en entornos de atención reales. Estos sistemas ofrecen a los profesionales información actualizada en tiempo real, facilitando la toma de decisiones fundamentadas en evidencia durante la atención al paciente.

La tercera contribución de Enfermería al manejo de los pacientes con SAF sería en el **control de la anticoagulación**. Una contribución esencial y con gran repercusión en la calidad de vida. El tratamiento anticoagulante, aunque no curativo, es crucial para prevenir la trombosis. Es imperativo **concienciar** sobre la importancia de la **adherencia al tratamiento** y conocer los **anticoagulantes** disponibles para evitar errores. Si se utilizan **antivitamina K**, se requiere un control riguroso de **dosis y registros**, asegurando un rango terapéutico adecuado y previniendo complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas. Capacitamos a **pacientes expertos en SAF** y anticoagulación, brindando **liderazgo** desde Enfermería para garantizar **continuidad en los cuidados**, incluyendo la coordinación entre atención hospitalaria y comunitaria. A través de ADeNfermero, ofrecemos mentoría tanto a pacientes como a profesionales, promoviendo la autogestión de la salud y proporcionando herramientas para el manejo del estilo de vida y el control de la coagulación.

Además, enfatizamos la importancia de la **prevención de trombosis**, en el caso de pacientes embarazadas con SAF. En estas mujeres se recomienda una profilaxis trombótica desde la preconcepción hasta el postparto, con un monitoreo cercano para detectar complicaciones, con nuestra **Práctica Avanzada de Atención Directa** y dependientes de cuidados de enfermería a corto, medio y largo plazo para monitorización y prevención del riesgo.

Una cuarta contribución de Enfermería de práctica avanzada, sería el **control de los factores de riesgo cardiovascular, con especial énfasis en el control de la dieta adecuada y ejercicio prescrito** para pacientes anticoagulados con SAF.

En este sentido serían acciones fundamentales: Proporcionar información detallada sobre el SAF, sus síntomas y posibles complicaciones cardiovasculares.

- Garantizar que el paciente comprenda la importancia de adherirse al tratamiento. Los anticoagulantes tipo antivitamina K pueden ver alterados su efecto

por determinados alimentos con altas concentraciones de vitamina K. Conocer y seguir las medidas preventivas recomendadas: de grasa y aceites; verduras y hortalizas; productos ovo-lácteos; bebidas variadas; pasta y cereales; condimentos; frutos secos; frutas; carnes y pescados; consumo de alcohol y otras sustancias; hábito tabáquico; y el sobrepeso que les afecta.

- Analizar y ayudar a modificar el estilo de vida del paciente, ofreciendo cuidados personalizados adaptados a sus necesidades individuales.
- Fomentar la participación activa del paciente en su propio cuidado y aprovechar su experiencia como una herramienta invaluable en el proceso de atención.

La quinta intervención imprescindible en los cuidados a pacientes con SAF por parte de Enfermería de práctica avanzada es el **control del estrés**:

Frente al estrés crónico, es crucial adoptar medidas que fomenten el bienestar. Esto incluye la realización de actividad física regular, la práctica de técnicas de meditación para reducir la presión arterial y mitigar la ansiedad, así como una alimentación balanceada. Además, identificar los factores estresantes y desarrollar estrategias para gestionarlos de manera saludable son elementos cruciales para manejar el estrés a largo plazo.³⁶

En este contexto, el rol del profesional de enfermería es fundamental. Proporciona un apoyo integral y orientación a los pacientes en el reconocimiento y manejo del estrés, contribuyendo así a promover una vida más prolongada, de mayor calidad y saludable.^{30,31}

Además, otras intervenciones clave incluyen el **manejo del dolor, el descanso y la fatiga**, mediante la evaluación y tratamiento del dolor crónico o la fatiga relacionada con el SAF, y proporcionando estrategias para mejorar la calidad de vida, como el manejo del estrés y el descanso adecuado. Asimismo, se brinda **apoyo emocional** a los pacientes, ya que el diagnóstico de SAF puede ser estresante, y se los refiere a grupos de apoyo si es necesario.

VISIÓN FUTURA DEL PAPEL DE ENFERMERÍA

La comprensión del SAF, sus diferentes manifestaciones y comorbilidades asociadas, es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Es imperativo analizar y modificar el estilo de vida, así como desarrollar proyectos educativos para la salud. La aplicación de cuidados personalizados, el fomen-

to del empoderamiento y el autocuidado, junto con la participación activa del paciente en su proceso de atención, son intervenciones esenciales. Es esencial que la Enfermería lidere estas acciones, promoviendo la investigación centrada en el paciente y aportando un valor significativo a cada intervención de cuidado.

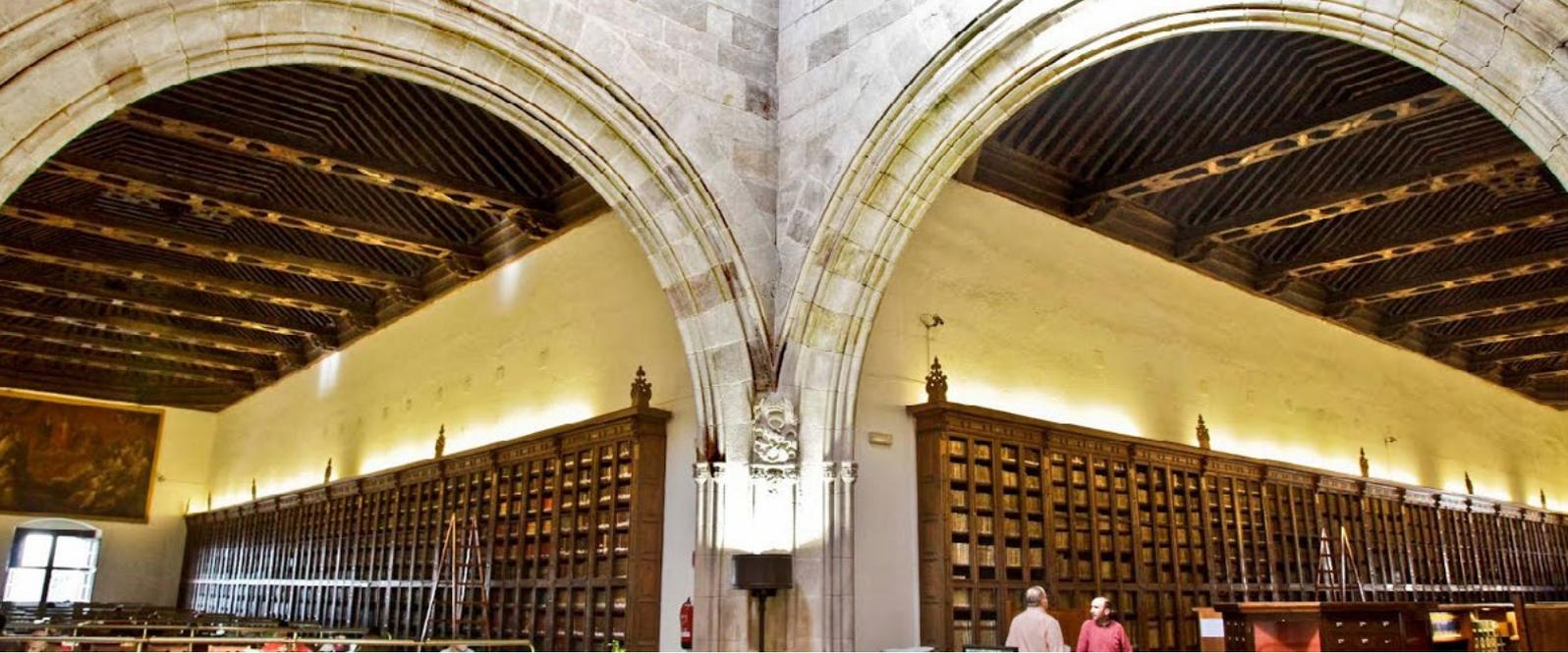
Gracias a la formación específica en enfermedades autoinmunes, particularmente en SAF, las enfermeras están capacitadas para diseñar y ejecutar proyectos de educación para la salud dirigidos a pacientes diagnosticados con esta enfermedad. Estos proyectos pueden implementarse en diversos entornos, como centros de salud o asociaciones de pacientes, con el objetivo de promover el autocuidado y la conciencia sobre la enfermedad. Se abordarán temas como la gestión de factores de riesgo, la prevención de complicaciones, los cuidados básicos y la identificación de signos de alarma. Para cumplir este fin, se está trabajando en una herramienta que podrá ser utilizada de manera integral para respaldar estas intervenciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con SAF.

Por todo ello, es necesario fomentar la investigación desde la Enfermería para los pacientes diagnosticados de SAF, emergiendo como líder en cuidados y siendo la figura esencial e indispensable del sistema sanitario en coordinación con la inclusión comunitaria y social que favorezca la transformación de los cuidados situando en el centro al paciente y aportando valor a cada acción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambati, A., Knight, JS., Zuo, Y. *Curr Opin Rheumatol.* 2023 May 1;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932.
2. Knight, JS., Kanthi, Y. *Semin Immunopathol.* 2022 May;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w.
3. Samanta D, Cobb S, Arya K. *Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Aug;28(8):2098-2108. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.013.
4. Castro G, Pablo., Venegas A. Reinaldo., Fardella B, Patricia., Pérez P, Osvaldo., et al. *Síndrome antifosfolípido catastrófico y fallo cardíaco agudo: Caso clínico. Rev. méd. Chile.* 2003; 131(9):1037-1041. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003000900010>.
5. Roldán 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 (oct. 2023), 77-103. DOI:<https://doi.org/10.6018/eglobal.561651>.
6. Sammaritano, LR. *Antiphospholipid syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol.* febrero de 2020;34(1):101463.

7. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J Autoimmun.* 2022;128:102813. doi:10.1016/j.jaut.2022.102813
8. Bi, M., Meng, L., Bai, L. Effects of Comprehensive Nursing Based on Orem's Self-Care Theory on Symptom Improvement and Pregnancy Outcome in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Tang M, editor. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:1-9.
9. Lirola Cruz, MJ., Camacho Lovillo, M. Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:141-154.
10. Noureldine, MHA., Nour-Eldine, W., Khamashta, MA., Uthman, I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):860-86.
11. Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G., Jose, SP., Hoxha, A., Ruffatti, A., et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 27 de septiembre de 2018;132(13):1365-71.
12. CIMA. FICHA TECNICA SINTROM 1 mg COMPROMIDOS. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FichaTecnica_58994.html
13. Yelnik CM, Martin C, Ledoult E, et al. Dyslipidemia is insufficiently treated in antiphospholipid syndrome patients. *Lupus.* 2022;31(11):1379-1384. doi:10.1177/09612033221114275
14. Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., Lewington, S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res.* 2016, 118, 535-546.
15. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M. et al. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: a 10-year longitudinal cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60 (03) 1331-1333
16. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023; 5;24(4):3169. doi: 10.3390/ijms24043169.
17. Dicks, AB., Moussallem, E., Stanbro, M., Walls, J., Gandhi, S., Gray, BH. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *J Clin Med.* 2024;13(2):362. doi:10.3390/jcm13020362
18. Aguirre Del-Pino, R., Monahan, RC., Huizinga, TWJ., Eikenboom, J., Steup-Beekman, GM. Risk Factors for Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2024. doi:10.1055/s-0043-1776910
19. Cervera, R., Piette, JC., Font, J., et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (04) 1019-1027.
20. Matyja-Bednarczyk, A., Swadźba, J., Iwaniec, T., et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2014; 133 (02) 173-176.
21. Navarro-Carpentieri, D., Castillo-Hernández, M., Majluf-Cruz, K., et al. Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24 (05) 834-840.
22. Kosmas, CE., Bousvarou, MD., Kostara, CE., Papakostantinou, EJ., et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023;51(3):3000605231164548. doi:10.1177/03000605231164548
23. Gistera, A., Hansson, G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017, 13, 368-380.
24. Sima, P., Vannucci, L., Vetvicka, V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann. Transl. Med.* 2018, 6, 116.
25. Frieri, M., Stampfl, H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016, 15-21
26. Aguiar, CL., Soybilgic, A., Avcin, T., Myones, BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):27.
27. Llaguno de Mora, RI., Loján Córdova, MC., Lema Barahona, AJ., et al. Manejo del síndrome antifosfolípido primario en el embarazo. *Correo Científico Médico.* 2020;24(4).
28. Rahman, A. Management of antiphospholipid syndrome. *Clinical Rheumatology.* 2020;39(7):2111-2114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458245/>
29. Hernández Valverde, A., Arias Vargas, R., Miranda Vargas, L. Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico. *Revista Médica Sinergia.* 2020;5(3) <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/394>
30. Rodziewicz, M., D'Cruz, DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2020;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523633/>
31. Loraine, LL. Enfermedades crónicas y vida cotidiana. *Rev Cubana Salud Publica.* 2011;37(4).
32. Esparza, G., Fuentes, A., Morales, MJ., Nova, JM. Visión y experiencia de enfermeras de unidades de heridas crónicas. *Gerokomos.* 2016;27:3:127-130.
33. 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>
34. Cohen, H., Cuadrado, MJ., Erkan, D., Duarte-Garcia, A., et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29(12):35. Mateos Rodríguez, JJ., Bellido, D., Castro, D., Portillo Sánchez, J., et al. Rivaroxabán en síndrome antifosfolípido tras fracaso con acenocumarol: a propósito de 2 casos. *Reumatol Clínica.* 2019;15(5):e33-5.
35. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:715878.
36. Tektonidou, MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904380/>
37. Williams, B., Saseen, JJ., Trujillo, T., Palkimas, S. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with single or double antibody-positive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(1):67-73.



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.

EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES SOBRE EL ESTILO DE VIDA EN EL MANEJO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Tsoi A, Gómez A, Boström C, et al.
Rheumatol Int 2024;44:765-78

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática para explorar la evidencia existente sobre la eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida en el manejo del lupus eritematoso sistémico (LES). La búsqueda de la literatura se rea-

lizó el 22 de junio del 2.021, desde el 1 de enero del 2.000 hasta ese momento. Mediante búsqueda manual se obtuvieron artículos adicionales hasta diciembre de 2.023. Las bases de datos utilizadas fueron Medline, Embase, Web of Science y Cinahl. Las intervenciones sobre los estilos de vida se definieron como cualquier intervención que incluyera uno o más de los siguientes aspectos: ejercicio físico, dieta y nutrición, salud mental, exposiciones de riesgo, sueño y relaciones sociales. Las herramientas del Joanna Briggs Institute critical appraisal se emplearon para

la evaluación del riesgo de sesgos en los estudios. En la búsqueda se localizaron 11.274 publicaciones y se evaluaron los textos completos de 199 de ellas, quedando al final seleccionados 102 estudios. En conjunto, la calidad de las evidencias fue limitada, y hubo múltiples fuentes de heterogeneidad entre los estudios. Los dos dominios más ampliamente evaluados fueron la salud mental (40 estudios) y el ejercicio físico (39 estudios). Las intervenciones psicológicas tuvieron un efecto positivo sobre los síntomas depresivos, la ansiedad y la calidad de vida relacionada con la

salud (CVRS), mientras que el ejercicio físico mejoró la astenia, los síntomas depresivos, la capacidad aerobia y la función física. Los estudios sobre la dieta y nutrición (15 estudios) apoyaron que la ingesta baja de grasas y la dieta mediterránea pueden ser beneficiosas en la reducción del riesgo cardiovascular, pero se carece de grandes estudios de intervención. Los estudios sobre riesgos de exposición (7 estudios) apoyan la foto protección y el uso de cremas solares. Aunque los estudios suponen beneficio, con respecto a la carga de la enfermedad y la eficacia de fármacos en no fumadores y con respecto a la CVRS en los pacientes con peso normal, se necesita más investigación sobre el tabaquismo y el consumo de alcohol, así como las estrategias de control del peso. Los estudios sobre las relaciones sociales (1 estudio) y el sueño (ningún estudio) fueron escasos o inexistentes. Los autores concluyen que las intervenciones psicosociales son viables para manejar los síntomas depresivos, y el ejercicio parece esencial para disminuir la astenia y mejorar la capacidad aeróbica y la función física. La foto protección debería recomendarse a todos los pacientes. Por último, las intervenciones sobre el estilo de vida deberían considerarse como un complemento, no como sustituto de la farmacoterapia,

Comentarios

Los cambios en el estilo de vida, como intervención complementaria, no están siendo estudiados en suficiente extensión, en la medida en que se trata de un aspecto relativamente novedoso. La definición de estilo de vida no está tampoco muy clara, pero incluye aspectos como nutrición y comida saludables, ejercicio y actividad física, control del estrés, bienestar o salud mental, consumo de sustancias de abuso, exposición a factores de riesgo, sueño, o relaciones saludables. En este sentido, por parte de la EULAR, que ha publicado recomendaciones en el manejo

del LES y la Esclerosis Sistémica (Parodis I, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: doi:10.1136/ard-2023-224416), se están recomendando las intervenciones no farmacológicas. Por otra parte, los autores de esta revisión sistemática han modificado la definición de intervención sobre estilos de vida, planteando aquellas facetas susceptibles de modificación.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD, REMISIÓN Y ESTADO DE BAJA ACTIVIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Thibault T, Rajillah A, Bourredjem A, et al. *Rheumatology* 2024;63:1447–1455.

Los autores valoraron la asociación entre la remisión del lupus eritematoso sistémico (LES) y las puntuaciones de los resultados referidos por los pacientes (PROs en inglés). Llevaron a cabo un estudio de una cohorte prospectiva de pacientes con LES en el transcurso de dos años de seguimiento. Como instrumentos se utilizaron los cuestionarios, LupusPRO, LupusQoL, SLEQOL y SF-36. La remisión de la enfermedad se clasificó como remisión sin tratamiento (ROFT) y remisión con tratamiento (RONT), de acuerdo con las definiciones consensuadas en el LES. Para el análisis estadístico se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas en el que se compararon los grupos de la siguiente manera: ROFT y RONT vs no remisión y “lupus low disease activity state” (LLDAS) vs no LLDAS. Se llevaron a cabo un total de 1.478 visitas médicas y se recogieron un total de 2.547 cuestionarios PRO durante el seguimiento de los 336 pacientes reclutados. Se observó una diferencia entre grupos en las puntuaciones de los PROs, alcanzando al menos los 5 puntos en una escala de 0–100 en los siguientes dominios: síntomas de lupus (LLDAS: +5 puntos en la

escala de 0–100, RONT: +9, ROFT: +5), medicación del lupus (LLDAS: +5, RONT: +8, ROFT: +9), dolor vitalidad (LLDAS: +6, RONT: +9, ROFT: +6) de LupusPRO; papel emocional (LLDAS: +5, RONT: +8), papel físico (RONT: +7 y ROFT: +7), dolor corporal (RONT: +6), salud mental (RONT: +5) y funcionamiento social (RONT: +6) del SF-36. Por el contrario, no se obtuvo una diferencia entre los grupos de al menos 5 puntos para ninguno de los dominios de LupusQoL y SLEQOL. Los autores concluyen que RONT, ROFT y LLDAS se asociaron con una significativa y clínicamente relevante mejoría de la calidad de vida (QoL) en la mayoría de los dominios de los cuestionarios PROs del LupusPRO (específico de la enfermedad) y del SF-36 (genérico), pero no con los cuestionarios LupusQoL y SLEQOL, específicos de la enfermedad.

Comentarios

La persistencia de altos niveles de actividad de la enfermedad y los brotes son responsables del daño orgánico persistente, que se va acumulando con el paso del tiempo, en el LES. También la propia enfermedad y el empleo de glucocorticoides e inmunosupresores acumulan daño orgánico. En contraste con ello, conseguir la remisión o una actividad de baja intensidad de la enfermedad suponen mejores resultados en términos de daño acumulado. Los autores de este trabajo plantean establecer las relaciones entre el control de la actividad de la enfermedad en el LES, en términos de remisión o bajo nivel de esta, y la mejora de la QoL, un conjunto de resultados muy destacables en el curso evolutivo del LES. Las distintas escalas de QoL, genéricas o específicas, dan resultados diferentes. Los dominios más sensibles al LLDAS y la remisión fueron los síntomas de lupus, la medicación para el lupus, el dolor, la vitalidad y el soporte social en el LupusPRO, así como el papel físico, dolor corporal, papel emocional, salud mental y funcionamiento social en el SF-36. El

hecho de que se trate de un estudio observacional, sin datos longitudinales y que se hayan incluido pacientes ambulatorios, proclives a encontrarse en situación de actividad moderada, limita la posibilidad de generalizar los resultados a otras situaciones que se pueden presentar en el LES, tal como lo que puede suceder si se presentan brotes de actividad en el transcurso del seguimiento de un paciente.

RECOMENDACIONES EULAR PARA EL TRATAMIENTO NO-FARMACOLOGICO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y LA ESCLEROSIS SISTEMICA

Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug 23;ard-2023-224416. Online ahead of print.

Esta publicación se refiere al desarrollo de recomendaciones, basadas en evidencias, sobre el manejo no-farmacológico del lupus eritematoso sistémico (LES) y la esclerosis sistémica (SSc). Se estableció un grupo de trabajo que incluyó 7 reumatólogos, 15 profesionales sanitarios de otro tipo y 3 pacientes. Tras una revisión sistemática de la literatura, se formularon las recomendaciones, que se discutieron durante reuniones virtuales y se graduaron por riesgo de sesgo, nivel de evidencia (NdE) y fuerza de la recomendación (FdR; escala A-D, A, incluyendo estudios consistentes, FdR 1, D, estudios FdR 4 o inconsistentes), siguiendo los procedimientos operativos estandarizados de la European Alliance of Associations for Rheumatology. Se estableció el nivel de acuerdo (NdA; escala 0-10, 0 total desacuerdo, 10 acuerdo total) para cada afirmación mediante votación virtual. Se desarrollaron 4 principios globales y 12 recomendaciones. En conjunto, se refería a los aspectos comunes y especí-

ficos de cada enfermedad relativos al su manejo no-farmacológico. La FdR oscilaba entre A y D. El NdA medio con los principios generales y las recomendaciones oscilaba entre 8.4 y 9.7. En resumen, el manejo no-farmacológico del LES y la ES debe elaborarse centrado en el sujeto individual y con su participación. No se trata de sustituir, sino complementar la farmacoterapia. Debe ofrecerse a los pacientes educación y ayuda para el ejercicio físico, dejar de fumar y evitar la exposición al frío. La foto protección y las intervenciones psicosociales son importantes para los pacientes con LES. Mientras que los ejercicios bucales y manuales son importantes en la SSc. Los autores concluyen que las recomendaciones deben guiar a los profesionales sanitarios y los pacientes hacia un manejo global y personalizado del LES y la SSc. La investigación y programas de educación deben desarrollarse para responder a sus necesidades con el mayor nivel de evidencia, reforzando la comunicación médico-paciente y mejorando los resultados de la enfermedad.

Comentarios

El manejo no-farmacológico y las estrategias de autocuidados están siendo validadas a través de la generación de evidencias en su favor. Aunque se está viendo un incremento sustancial de intervenciones no-farmacológicas, su uso, contenido, métodos de distribución y acceso a tales intervenciones no están siendo optimizadas en todas las ocasiones. Además, EULAR no había elaborado todavía guías para el manejo no farmacológico del LES y la SSc. Esta ausencia de guías apropiadas dificulta la aplicación extensa de las intervenciones no-farmacológicas, lo que supone la pérdida de la oportunidad de mejorar el cuidado de los pacientes. La aplicación eficaz de estas recomendaciones debería mejorar la calidad de la atención de los pacientes con LES y SSc en el ámbito europeo y mundial. Los autores concluyen que estas prin-

cipios generales y recomendaciones pueden promover una aproximación holística y multidisciplinar en el manejo de los pacientes con LES y SSc, así como la implicación del paciente en sus cuidados, diseñando estrategias individuales para la consecución de resultados optimizados.

RECOMENDACIONES EULAR PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. ACTUALIZACIÓN 2023

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29.

En esta publicación se resume la actualización del 2023 de las recomendaciones EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico (SLE), basadas en las nuevas evidencias que has surgido desde la anterior del 2019. Los componentes del grupo de trabajo internacional establecieron las preguntas a utilizar para la revisión de la literatura (enero 2018 a diciembre 2022), para seguir con la formulación y establecimiento de la declaración final en una serie de reuniones conjuntas. Previamente, se estableció un proceso de votación conjunta para cada uno de los principios generales y las distintas recomendaciones y se asignaron los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones para cada una de ellas. Así mismo, cada participante adjudicó finalmente su grado de acuerdo. El grupo de trabajo acordó establecer 5 principios generales y 13 recomendaciones relativos a el empleo de hidroxilcloroquina (HCQ), glucocorticoides (GC), fármacos inmunosupresores (fISs) (metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida (CYC)), inhibidores de la calcineurina (ICNs, ciclosporina, tacrolimus, voclosporina) y biológicos (belimumab, anifrolumab, rituximab). También se aconseja

sobre estrategias y objetivos de tratamiento, evaluación de la respuesta, tratamiento combinados y secuenciales y retirada de la medicación. Se recomienda la HCQ para todos los pacientes con lupus, con un máximo de 5 mg/kg/de peso corporal real/día, considerando el riesgo individual de brotes y toxicidad retiniana. Los GC se deberían usar como “fármaco puente” durante los periodos de actividad de la enfermedad; como tratamiento de mantenimiento debe utilizarse la menor dosis posible, igual o menor a 5 mg/día (equivalente de prednisona) y en cuanto sea posible, suspenderlos. Debe iniciarse lo antes posible con los fISS (metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo. Los agentes biológicos

(anifrolumab, belimumab) deberían considerarse para el control de la enfermedad y para facilitar la retirada/discontinuación de los GC. La CYC y el rituximab deben plantearse en el caso de amenaza importante para algún órgano o sistema y situaciones de refractariedad, respectivamente. Para el caso de la nefritis lúpica activa, los GC, el micofenolato de mofetilo o la CYC en la pauta EuroLupus, son los fármacos más recomendables, teniendo en consideración añadir belimumab o ICNs (voclosporina o tacrolimus) como opción recomendable. También se incluyen recomendaciones actualizadas para el lupus cutáneo, neuropsiquiátrico y hematológico, el síndrome antifosfolípido asociado al LES, la protec-

ción renal, así como las medidas preventivas frente a las infecciones, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

Comentarios

En resumen, la aprobación de un nuevo biológico, anifrolumab, y los cambios experimentados en el tratamiento de la nefritis lúpica, con la aprobación del belimumab y la voclosporina o la opción de la terapia múltiple, para su utilización en esta grave complicación del LES, han llevado a los expertos a revisar y actualizar sus recomendaciones del 2019, utilizando la metodología más adecuada para que la evidencia científica se incorpore lo antes posible al tratamiento regular de los pacientes con LES.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Quirón-Salud Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN EL ANCIANO RECIBE TERAPIAS MENOS AGRESIVAS QUE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN EL ADULTO EN UNA COHORTE ARGENTINA

Nicolás Pérez, María de los Ángeles Gargiulo, Marina Khoury el al: Reumatología Clínica Vol. 20. Núm. 3. páginas 136-141 (Marzo 2024).

Antecedentes y objetivo.

Cuando la artritis reumatoide (AR) comienza después de los 60 años se denomina artritis reumatoide

de inicio en el anciano, y cuando se inicia antes, artritis reumatoide de inicio en el adulto. El objetivo del estudio fue evaluar diferencias en las características clínicas, en la evolución y en la elección terapéutica entre los pacientes con AR de inicio antes o después de los 60 años.

Materiales y métodos.

Estudio observacional de pacientes con AR atendidos en forma consecutiva en cuatro centros de Argentina. Se recolectaron datos sociodemográficos, comorbilidades, manifestaciones clínicas al

diagnóstico, presencia de factor reumatoide y/o anti-proteínas cíclicas citrulinadas (PCC) y tratamientos recibidos. En la última visita se registraron las articulaciones tumefactas o dolorosas, la evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente y por el médico, la presencia de erosiones radiográficas y el estado funcional mediante el HAQ.

Resultados.

Se analizaron 51 pacientes de cada grupo. El grupo de AR del anciano tuvo significativamente mayor proporción de fumadores

(58,8% vs 35,3%, $p=0,029$), de antecedentes cardiovasculares (54,9% vs 21,6%, $p=0,001$), de inicio abrupto (49% vs 29,4%, $p=0,034$) o con síntomas similares a la PMR (19,6% vs 0%, $p=0,001$), menores dosis de metotrexato: 19mg (15-25) vs 21,9mg (20-25) ($p=0,0036$) y con menor frecuencia recibieron FAMEb o FAMEd

Discusión.

La AR de inicio en el anciano, en su descripción inicial, fue considerada como una forma benigna de AR. Con el tiempo, con trabajos comparativos de AR de inicio en el anciano vs inicio en el adulto, se observó una evolución clínica similar o aún más severa en el grupo de AR de inicio en el anciano. Los resultados de la presente cohorte coinciden con estas últimas observaciones, dado que tanto el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión como la presencia de erosiones fueron similares en ambos grupos. En este trabajo hubo mayoría de género femenino en ambos grupos, sin diferencias en la relación mujer-hombre. En este estudio el grupo de inicio en el adulto presentó con mayor frecuencia inicio abrupto, similar a lo reportado por otros autores. Los pacientes con AR de inicio en el anciano pueden debutar con un cuadro clínico similar a la Polimialgia Reumática.

En este trabajo no se observaron diferencias en el HAQ en la última visita al comparar grupos de AR de inicio en el anciano y de inicio en el adulto, ni luego de ajustar por edad al diagnóstico, por duración de la enfermedad y por edad en la última visita.

El grupo de AR de inicio en el anciano recibe terapias menos agresivas, con esteroides y monoterapia con metotrexato en dosis bajas u otro FAME. Coincidente con otros estudios, en este trabajo las tasas de uso de FAMEb (biológico) o FAMEd (dirigido) y dosis máximas de metotrexato fueron menores en grupo de AR de inicio

en el anciano. Esto sugiere que la edad avanzada constituye una barrera para el tratamiento precoz y efectivo de la AR, ya que condiciona la selección terapéutica del reumatólogo, posiblemente por temor a eventos adversos, principalmente infecciones.

El porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión en algún momento o que se encontraba en remisión en la última visita fue similar en ambos grupos, a pesar de haber recibido tratamiento menos intensivo los pacientes con AR de inicio en el anciano.

Conclusiones.

La información disponible sobre las características clínicas, la evolución y el pronóstico de los pacientes con AR de inicio en el anciano ha evolucionado en las últimas décadas desde su descripción inicial, como una entidad benigna, a la actual, como una forma de AR similar de inicio en el adulto. Se han descrito los beneficios del tratamiento precoz en pacientes con AR. En este trabajo, el empleo de FAME en el grupo de AR de inicio en el anciano fue menos intensivo. Se requieren estudios prospectivos con evaluación de complicaciones y mortalidad para evaluar si el abordaje de los pacientes con AR de inicio en el anciano tiene que ser similar al resto de pacientes con AR

Comentarios

Hace tiempo, cuando se describió la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, se pensó que era más benigna que cualquier otra conectivopatía, pero el tiempo la ha colocado en una morbilidad muy cercana a las demás. Como concluye este trabajo, algo parecido está ocurriendo con la Artritis Reumatoide de inicio en el Anciano, cuyo espectro de morbilidad, previsto originariamente más benigno, es cada vez más similar a de la artritis reumatoide de inicio en el adulto.

CARGA MUNDIAL, REGIONAL Y NACIONAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: 1990-2020 Y PROYECCIONES HASTA 2050: UN ANÁLISIS SISTEMÁTICO DEL ESTUDIO DE LA CARGA MUNDIAL DE ENFERMEDADES 2021

Colaboradores de GBD 2021 para la artritis reumatoide. The Lancet Rheumatology. volumen 5, número 10, e594-e610, octubre de 2023.

Publicado: octubre de 2023 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4)

Introducción.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica asociada con discapacidad y muerte prematura. Se necesitan estimaciones actualizadas de la carga de la AR para la planificación de la atención sanitaria, la asignación de recursos y la prevención. Como parte del Estudio de carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2021, proporcionamos estimaciones actualizadas de la prevalencia de la AR y sus muertes asociadas y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por edad, sexo y año. y ubicación, con prevalencia prevista hasta 2050.

Métodos.

La prevalencia de la artritis reumatoide se estimó en 204 países y territorios entre 1990 y 2020 utilizando modelos de metarregresión bayesianos y datos de estudios poblacionales y datos de reclamaciones médicas (98 estudios de prevalencia y 25 de incidencia). La mortalidad se estimó a partir de datos del registro civil con el modelo Cause of Death Ensemble (CODEm). Los años de vida perdidos (YLL) se calcularon utilizando tablas de vida GBD estándar, y los años vividos con discapacidad (YLD) se estimaron a partir de la prevalencia, una distribución metanalizada de la gravedad de la AR y los pesos de la discapacidad. Los AVAD se calcularon sumando

los AVP y los APD. El tabaquismo fue el único factor de riesgo analizado. La prevalencia de la AR se pronosticó hasta 2050 mediante regresión logística con el índice sociodemográfico como predictor y luego se multiplicó por las estimaciones de población proyectadas.

Resultados.

En 2020, se estima que 17,6 millones (intervalo de incertidumbre del 95 %: 15,8–20,3) personas padecían artritis reumatoide en todo el mundo. La tasa de prevalencia global estandarizada por edad fue de 208,8 casos (186,8–241,1) por 100.000 habitantes, lo que representa un aumento del 14,1% (12,7–15,4) desde 1990. La prevalencia fue mayor en las mujeres. (Relación de prevalencia estandarizada por edad entre mujeres y hombres 2,45 [2,40–2,47]). La tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 0,47 (0,41–0,54) por 100.000 habitantes (38.300 muertes globales [33.500–44.000]), un 23,8% (17,5–29,3): disminución de 1990 a 2020. El recuento de AVAD en 2020 fue de 3.060.000 (2.320.000–3.860.000), con una tasa de AVAD estandarizada por edad de 36,4 (27,6–45,9) por 100.000 habitantes. Los AVD representaron el 76,4% (68,3–81,0) de los AVAD. La atribución del riesgo de fumar para los AVAD de AR fue del 7,1% (3,6–10,3). Prevemos que 31,7 millones (25,8–39,0) personas vivirán con artritis reumatoide en todo el mundo para 2050.

La mortalidad por AR ha disminuido a nivel mundial durante las últimas tres décadas. La tasa de prevalencia mundial estandarizada por edad y los AVD han aumentado durante el mismo período, y se prevé que el número de casos seguirá aumentando hasta el año 2050. Se requiere un mejor acceso al diagnóstico temprano y al tratamiento de la artritis reumatoide en todo el mundo para reducir la carga futura de la enfermedad.

Comentarios

Nos ha parecido oportuno reportar este macroartículo de alta epidemiología, de los que publica The Lancet periódicamente, con el patrocinio de la Fundación de Bill and Melinda Gates. En este caso hace una previsión sobre diversos aspectos de la AR a treinta años vista y a nivel mundial.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR Y CÁNCER DE LOS INHIBIDORES DE JAK VERSUS ANTI-TNF EN ARTRITIS REUMATOIDE: RESULTADOS DE BIOBADASER

Carlos Sánchez-Piedra, Lucía

Otero-Varela, Elena Rabadán et al:

Comunicación Oral presentada en el 50 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. GRAN CANARIA 2024.

Objetivos.

Evaluar la seguridad (eventos cardiovasculares mayores, cáncer) de los inhibidores de JAK versus antiTNF.

Métodos.

Estudio observacional retrospectivo. Fuente de datos: BIOBADASER, Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Dirigidas en Enfermedades Reumáticas. Criterios de inclusión: Pacientes con AR (3.294 en total) en tratamiento con terapia biológica o sintéticos dirigidos, incluidos en BIOBADASER, que iniciaran tratamiento entre 2017 y 2022. Fecha del análisis: diciembre de 2022 pacientes con artritis reumatoide (AR) en condiciones de práctica clínica habitual.

Análisis Estadístico.

Análisis de supervivencia. Evento de finalización: aparición de acontecimientos adversos (AA)

específicos: cardíacos, vasculares, cardiovasculares severos, y cáncer (excluyendo los NMSC – no melanomas). Supervivencia hasta primer AA (no se han tenido en cuenta los consecutivos). Modelo de regresión de Cox para estimar riesgo de discontinuación (Hazard ratios) ajustados por sexo, edad de inicio, antecedentes de interés, duración de la enfermedad, y línea de tratamiento. Se calcularon tasas de incidencia medidas como eventos por 1.000 pacientes-año y ratios de tasas de incidencia (IRR).

Resultados.

Antecedentes cardiovasculares: Anti/TNF: n (%) 127 (4.8), JAK: 72 (6.2) Total 178 (5.4). Antecedentes cáncer, n (%) Anti/TNF 100 (3.8); JAK: 60 (5.2). Total: 136 (4.1).

Conclusiones.

Es necesario un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para llegar a conclusiones sólidas. Aunque había un mayor número de efectos adversos en los consumidores de JAKi, la diferencia no era significativa en relación con los usuarios de TNFi. De ahí, la importancia de nuevos estudios post-autorización (estudios de intervención y observacionales) de nuevas dianas terapéuticas. En cualquier caso, se recomienda precaución en la utilización de JAKi en determinados grupos de edad (mayores de 65 años) y pacientes con otros factores de riesgo y comorbilidades

Comentarios

Nos Hemos referido a este asunto también el algún número anterior reciente. La aportación de la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología (BIOBADASER), pese a sus 3294 registros de tratamientos biológicos, no termina de aclarar si los JAKi tienen más efectos adversos que los TNFi.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica
Zamora
Pasadas



Nuria
Navarrete
Navarrete



José Mario
Sabio
Sánchez

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

¿HAY ALTERNATIVA A LA BIOPSIA GLANDULAR PARA LA CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN, INCLUSO EN LOS PACIENTES SERONEGATIVOS? DE MOMENTO NO...

Baldini C, Berardicurti O, Giacomelli R, Bombardieri M. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103425>

La infiltración linfocítica de los epitelios salival o lagrimal se traduce clínicamente en un síndrome seco que, asociado a fatiga y dolor, constituye la tríada sintomática del síndrome de Sjögren (SS).

En aproximadamente un tercio de los pacientes, aparecen otras complicaciones sistémicas que pueden afectar las articulaciones, la piel, los pulmones, los riñones, el sistema nervioso central o periférico y los órganos linfoides con un mayor riesgo de linfoma de células B.

El diagnóstico del SS se basa en la combinación de pruebas clínicas, serológicas y funcionales con biomarcadores histológicos. La biopsia de glándula salival menor (BGSM) representa la piedra angular para el diagnóstico del SS, permitiendo el estudio de la infiltración focal característica de los

linfocitos B y T y, además, podría tener un papel pronóstico, siendo los infiltrados más complejos en pacientes con SS grave. Actualmente se están realizando grandes esfuerzos para estandarizar el procedimiento y la interpretación de la BGSM y maximizar su rentabilidad en la estratificación de los pacientes. De hecho, hay evidencia creciente de que las características histológicas pueden ayudar a estratificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad sistémica más grave, así como de progresión a linfoma MALT. A pesar de estos aspectos, la BGSM no es obligatoria para los criterios clasificatorios ACR/EULAR, pero sí fundamental en pacientes "seronegativos", que representan entre el 20 y el 30% de los pacientes. Realizar una BGSM requiere la conformidad expresa del paciente, una formación técnica adecuada, la valoración por un patólogo con experiencia y, aunque es un procedimiento mínimamente invasivo, en ocasiones existen complicaciones, normalmente leves, asociadas, como dolor, hematoma o hinchazón del labio, afectación sensitiva.

Los autores de este trabajo se plantean si el papel de la BGSM podría verse reemplazado por la ecografía de glándula salivar y los biomarcadores periféricos.

Concluyen que en aquellos pacientes que tienen autoanticuerpos anti-Ro/SSA y signos y síntomas orales y oculares, la BGSM puede ser redundante para el diagnóstico pero, sin embargo, puede ser útil para valorar la complejidad del infiltrado y la eventual presencia de las estructuras linfoides ectópicas (ELS), dominadas por células B, que son más comunes en lesiones avanzadas y complejas. Además, la obtención de material histológico permite realizar inmunotinciones adicionales (CD3, CD 20 y CD 21) que puedan posicionar en un futuro próximo la BGSM como biomarcador para la estratificación pronóstica.

Los pacientes seronegativos, aquellos que tienen antiRo/SSA negativo, suponen alrededor del 20-30% de todos los pacientes con SS y presentan un fenotipo de síntomas secos prominentes y mayor frecuencia de tiroiditis autoinmune, entre otros, además de menor frecuencia de complicaciones linfoproliferativas. Algunos autores han publicado incluso porcentajes no despreciables de "triples negativos" (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, factor reumatoide) o "cuádruples negativos" (además ANAs negativos) en sus series.

Las características de este subconjunto de pacientes se encuentran actualmente en evaluación

y podrían ser necesarios nuevos autoanticuerpos y biomarcadores alternativos para una mejor estratificación. Sin embargo, de momento, la BGSM sigue siendo esencial en el diagnóstico del SS en estos pacientes que no expresan autoanticuerpos.

Comentarios

En definitiva, y a la luz de lo comentado, no podemos despreciar el papel de la BGSM en el SS. Se deduce del artículo la vigencia de la BGSM como instrumento diagnóstico en los pacientes seronegativos, y destaco las cifras aportadas por los autores en las series, de modo que debemos insistir en descartar fehacientemente el diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha clínica a pesar de serologías negativas. Me parece de interés que el fenotipo clínico de ese subgrupo de pacientes sea síndrome seco importante, probablemente estamos dejando de diagnosticar pacientes con SS. Por otro lado, en pacientes que cumplen criterios puede ser valiosa la BGSM si va a ser valorada por un patólogo experto capaz de extraer información de utilidad pronóstica, es importante que desde nuestros centros apoyemos el estudio de estos pacientes y busquemos la información que nos da el análisis más allá del score de foco (*Focus Score*, FS).

SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA PERSPECTIVA NEUROLÓGICA

Barsottini OGP, Moraes MPM, Fraiman PHA, Marussi VHR, Souza AWS, Braga Neto et al.

ARQ NEUROPSIQUIATR 2023

Dec;81(12):1077-1083

doi: 10.1055/s-0043-1777105. Epub

2023 Dec 29. PMID: 38157875; PMCID: PMC10756846.

El síndrome de Sjögren (SS) puede afectar tanto al sistema nervioso central (SNC) como perifé-

rico (SNP). En cuanto al SNP, las manifestaciones más frecuentes son la ganglioneuropatía sensorial, neuropatía de fibras finas, polirradiculopatías y neuropatías autonómicas. La ganglioneuropatía se asocia típicamente con SS y se caracteriza por ataxia sensorial, reflejos reducidos o ausentes con fuerza normal y daño selectivo a los ganglios de la raíz dorsal. Los estudios de conducción nerviosa muestran un potencial de acción de los nervios sensoriales reducido o ausente. Es frecuente en estos casos que los pacientes tengan anticuerpos negativos. La biopsia de los ganglios de la raíz dorsal revela infiltración de linfocitos T y reducción de fibras grandes. En las glándulas salivales hay infiltración linfocítica intensa. Este hallazgo puede ser útil cuando los anticuerpos son negativos y la etiología de la ganglioneuropatía no está clara. La neuropatía de fibras finas se puede producir hasta en un 20% de los casos. Aparece como una neuropatía dolorosa de inicio subagudo o crónico que puede acompañarse de alodinia e hiperalgesia. Los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales. Puede orientarnos a la etiología la distribución de los síntomas, produciéndose una afectación precoz de la parte proximal de las extremidades, tronco o cara. También en este caso los Ac suelen ser negativos. En cuanto a la disfunción autonómica se puede manifestar como hipotensión ortostática, arritmia cardíaca, trastornos de la actividad motora gastrointestinal, disfunción de la vejiga, disfunción secretomotora y anomalías pupilares. Puede producirse hasta en el 50% de los pacientes. La polineuropatía sensorial axonal distal es la forma más común. Suele afectar a las extremidades inferiores y produce parestesia asimétrica y trastornos sensoriales. La prevalencia de mononeuropatía múltiple oscila entre un 12 y un 50%. Se pueden observar déficits sensoriales y motores en la distribu-

ción de los nervios afectados, de inicio agudo o subagudo, con síntomas dolorosos acompañantes. Entre las neuropatías de pares craneales, la afectación sensitiva del nervio trigémino es la más común. La afectación de múltiples pares es rara. También puede producirse afectación del SNC, a nivel de todas las estructuras, pudiendo manifestarse como meningitis aséptica, convulsiones, cefalea, deterioro cognitivo, mielitis transversa, neuropatía óptica, ataxia, encefalopatía y lesiones similares a la esclerosis múltiple. También podemos encontrar manifestaciones cognitivas de la enfermedad. La RM craneal suele ser normal. La meningitis aséptica es relativamente frecuente pudiendo ser asintomática. Son frecuentes también las lesiones similares a la EM, pudiendo observarse en LCR bandas oligoclonales. La afectación más común es la mielitis transversa con síntomas como para/tetraparesia, disfunción de la vejiga y cambios sensoriales. La neuritis óptica retrobulbar bilateral puede ser la primera manifestación de la enfermedad. El SS también se puede asociar con otros trastornos desmielinizantes autoinmunes, como la EM, el NMO y el MOGAD.

Comentarios

Se plantea, por tanto, un desafío diagnóstico para reconocer cuales son los patrones de neuropatía asociados con el SS, lo cual es esencial para determinar una mejor evaluación diagnóstica y manejo terapéutico. Hay que considerar el SS como diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas sensitivos y sensitivo-motores, sobre todo en casos de alteraciones sensitivas.

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.

TERAPIA BASADA EN CÉLULAS MADRE PARA LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Maryam Zare Moghaddam, Mohammad Javad Mousavi, Somayeh Ghotloo. *Rheumatology Advances in Practice*, 2023, 7(3), rkad101
<https://doi.org/10.1093/rap/rkad101>

Se trata de un artículo de revisión sobre las terapias con células madre aplicadas a la esclerodermia. Concretamente hablan del trasplante de células madre mesenquimales y del trasplante de células madre hematopoyéticas para pacientes resistentes a las terapias convencionales.

Las células madre mesenquimales tienen básicamente seis características que las hacen apropiadas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes como son: su aislamiento y expansión no son complejos; son capaces de migrar a tejidos lesionados y repararlos; tienen baja inmunogenicidad porque no expresan MHC-II ni moléculas coestimuladoras, por lo que no son reconocidas por las células T; suprimen la proliferación de células T y la secreción de citoquinas; previenen la proliferación de células B y la producción de autoanticuerpos; por último, inhiben la maduración de células dendríticas y previenen la citotoxicidad de las células NK. Por otro lado, el trasplante de células madre hematopoyéticas también puede ser útil en estos pacientes porque restablece la tolerancia del sistema inmune a los autoantígenos.

Centrándonos en la esclerodermia en concreto, el trasplante de células madre mesenquimales ha demostrado mejorar la afectación cutánea (valorado mediante la escala de Rodnan modificada) y la percepción de discapacidad (valorada por el Health Assessment Questionnaire). Se prefiere el alogénico frente al autólogo, pues las células madre mesenquimales de pacientes con esclerodermia expresan menos FAS y FAS ligando que las de personas sanas y por tanto tienen menor capacidad de inducir la apoptosis de células T. Hay estudios que apuntan la eficacia de la combinación de este tipo de trasplante con otras terapias sin aumentar los efectos secundarios.

Respecto al trasplante de células madre hematopoyéticas y la esclerodermia nos recuerdan que no es necesario un régimen de acondicionamiento mieloablativo, lo que permite reducir efectos secundarios. Hay estudios que demuestran el beneficio del trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con esclerodermia con poco tiempo de evolución (<3 años desde el primer síntoma no Raynaud) con afectación leve del corazón, pulmón o riñón (no así en pacientes con afectación grave o en fases avanzadas de la enfermedad). El trasplante de células hematopoyéticas ha demostrado mejorar la supervivencia y conseguir la remisión (parcial o completa) de la enfermedad, mejorar la afectación cutánea (evaluada por la escala de Rodnan modificada y en algunos estudios incluso con

biopsia), la afectación pulmonar (no en TACAR, sí en las pruebas funcionales al año del trasplante), la funcionalidad de las manos, la calidad de vida, disminuir los niveles de citoquinas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad y de los anticuerpos anti-Scl-70. Las complicaciones del trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con esclerodermia incluyen el daño renal agudo, fallecimiento en relación con el tratamiento, cánceres, infecciones y trastornos inmunológicos (por ejemplo, enfermedades autoinmunes secundarias) o insuficiencia gonadal. Se han identificado algunos factores de riesgo para presentar complicaciones como son ser varón, fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida o la edad avanzada.

Los autores concluyen que ambos tipos de trasplantes (de células madre mesenquimales y hematopoyéticas) son eficaces en los pacientes con esclerodermia consiguiendo mejoría clínica e inmunológica. Ambos son seguros, si se eligen bien a los pacientes. Sin embargo, hacen falta más estudios.

Comentarios

Las terapias con células madre son, también en la esclerodermia, una opción terapéutica prometedora y por tanto a tener en cuenta. Sin embargo, aún hacen falta más estudios y con tamaños muestrales mayores (hasta ahora son en su mayoría tamaños francamente pequeños con n <10) que nos permitan perfilar mejor al paciente

que más beneficio pueda obtener de estos tratamientos, pues de su correcta selección va a depender en gran medida los resultados de la terapia (mejoría de la enfermedad, complicaciones graves o incluso muerte relacionada con el tratamiento).

PERSPECTIVAS HACIA UNA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA ESCLERODERMIA: ¿CÓMO ACERTAR CON EL TRATAMIENTO ADECUADO?

Kazuhiro Komura, Koichi Yanaba, Jean-David Bouaziz, et al. *Front Immunol* 2024 18:14:1298665.

La epigenética describe cambios en la expresión genética que son independientes de la secuencia de ADN. La modificación epigenética más estudiada del ADN es la metilación del ADN por metiltransferasas en residuos de citosina de secuencias CG apareadas y la acetilación de residuos de lisina en histonas por acetilasas de histonas. Por ejemplo, el daño oxidativo del ADN mediado por desacetilación de histonas activa la vía de señalización de Wnt y los procesos fibróticos en la SSc. La mejora de miR-150, uno de los miARN en fibroblastos de SSc, normaliza las señales activadas de TGF beta y la fibrosis. Estos cambios epigenéticos pueden explicar por qué los fibroblastos dérmicos de la esclerodermia tienen un fenotipo hiperproductivo persistente.

El curso clínico de la SSc varía sustancialmente, y la patogénesis y grado de producción de fibroblastos dependen de la carga individual de exposición ambiental a patógenos y a la susceptibilidad genética. La respuesta a los fármacos antifibróticos también es heterogénea entre los pacientes, lo que ha dado lugar a que haya muy pocos fármacos aprobados por la FDA. En las vías patológicas esquemáticas de la SSc, varios factores

endógenos establecen expresión fenotípica heterogéneas en cooperación con triggers exógenos. Los vectores espirales patogénicos pueden estrecharse semanalmente durante el establecimiento de las características fenotípicas y en esta porción estrecha estaría el objetivo del nuestro tratamiento.

1. Medicina de precisión y biomarcadores en la SSc

La mayoría de las enfermedades cutáneas autoinmunes, incluyendo la SSc, no tienen una terapia estándar, ya que la fisiopatología biológica y la eficacia de la intervención terapéutica son altamente variables entre los pacientes.

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de enfermedades que considera la variabilidad individual en los genes.

En la SSc, la mayoría de los pacientes con SSc tienen autoanticuerpos específicos de la enfermedad, incluidos anticuerpos contra la topoisomerasa I, centrómero, ARN polimerasa I/III, Th/To, U3 RNP, U11/U12, Ku, U1RNP y PM-Scl. Este perfil de autoanticuerpos se ha investigado y se ha relacionado con el subtipo de la enfermedad: la SSc cutánea difusa (dcSSc) o la SSc cutánea limitada (lcSSc). Los patrones microvasculares capilaroscópicos en pacientes con SSc se han asociado también con el fenotipo clínico y anomalías distintivas de las células inmunes, que podrían estar vinculadas para estratificar terapias dirigidas a las mismas.

Los estudios potenciados de ómicas en la SSc tienen potencial para hacer pronósticos sobre la capacidad de respuesta a terapias antifibróticas y/o al sistema inmune. En estos estudios, se identifican subconjuntos fibroproliferativos o inflamatorios de SSc. El subconjunto fibroproliferativo estaría vinculado a la terapia con medicamentos antifibróticos, mientras que el subconjunto inflamatorio indicaría que lo suyo son tratamientos inmunosupresores.

2. ¿Qué ensayos clínicos tenemos para tratar la fibrosis en la esclerodermia?

Actualmente hay unos 550 ensayos de SSc en ClinicalTrials.gov. La mayor parte de estos ensayos han utilizado, o están utilizando, nuevos agentes biológicos o inhibidores de quinasas como abatacept, tocilizumab, rituximab, inebilizumab, imatinib, dasatinib, fasudil, nintedanib, bloqueadores del receptor de ácido lisofosfatídico 1 y fresolimumab.

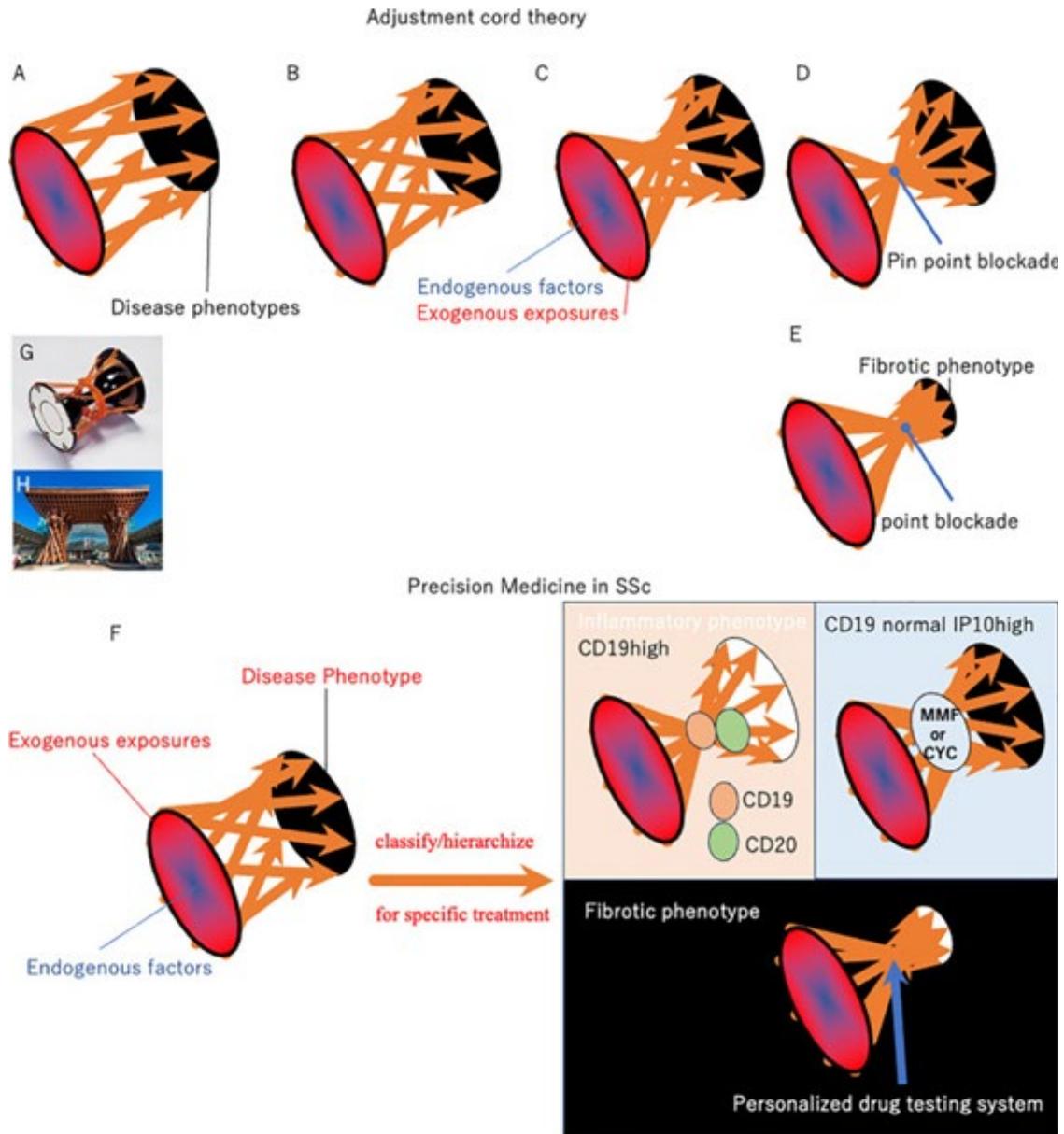
En este artículo se hace un comentario de los que se conoce hasta ahora sobre el tratamiento con rituximab o imatinib en pacientes con SSc

2.1. Depleción de células B

La terapia de depleción de células B puede ser beneficiosa para pacientes con SSc con esclerosis cutánea grave y ILD.

En un modelo murino de SSc, la depleción de células B con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 mejoró el desarrollo de la esclerosis cutánea y la producción de autoanticuerpos. Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, fue eficaz tanto para la esclerosis cutánea como para la ILD en SSc en casos clínicos y ensayos abiertos y ensayos clínicos aleatorios a pequeña escala. En un estudio de casos y controles de 25 pacientes con SSc grave (MRSS >16), el tratamiento con rituximab mejoró significativamente la esclerosis cutánea (MRSS media \pm DS, de $26,6 \pm 1,4$ a $20,3 \pm 1,8$; $P = 0,0001$) después de 6 meses (rango, 5–9). Además, nueve pacientes con SSc con ILD y rituximab preservaron la FVC (media \pm DS, de $60,6 \pm 2,4$ a $61,3 \pm 4,1$; $P = 0,5$) De manera consistente, rituximab redujo significativamente MRSS mientras mantenía estable la función pulmonar a los 12 meses en un estudio abierto no controlado de 20 pacientes con SSc.

Además, se están investigando medicamentos para otros objetivos de células B, como CD19, ya que CD19 es relativamente frágil en la superficie de las células B, en contraste con CD20.



2.2 Mesilato de imatinib (IM)

En un modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, IM demostró prevenir la proliferación de fibroblastos inducida por TGF-beta y la expresión de genes, lo que resultó en la supresión de la progresión de la fibrosis pulmonar. Además, en modelos de ratón de SSc, IM inhibió tanto la señalización de TGF-beta como la del factor de crecimiento derivado de plaquetas, lo que llevó a suprimir la progresión de la fibrosis cutánea. Aunque IM puede ser una opción

prometedora para el tratamiento de la SSc, basada en los resultados de estudios en animales, su eficacia sigue siendo controvertida en ensayos clínicos. En un ensayo piloto de fase I/IIa, abierto, con 20 pacientes con SSc, IM mejoró tanto la FVC como el MRSS (1,74% y 3,9 puntos, respectivamente) a los 12 meses. En un estudio piloto de fase II, 30 pacientes con SSc con ILD resistente a la ciclofosfamida fueron tratados con IM durante 6 meses; 19 de estos 26 pacientes (73%) estabilizaron la función pul-

monar. En contraste, en un ensayo clínico aleatorizado de fase II, incluidos 28 pacientes con SSc, no se mostró una mejoría significativa en la esclerosis cutánea a los 6 meses.

3. ¿Cuál es la novedad de este trabajo?

En este trabajo se propone un sistema de selección de medicamentos utilizando el cultivo de fibroblastos in vitro. Para seleccionar los medicamentos potenciales para un paciente, se trata el fibro-

blasto de la piel de SSc utilizando cuatro sustancias que van a actuar en los procesos fisiopatológicos relacionados con la SSc.

Seis líneas celulares de fibroblastos de piel de SSc fueron tratadas con cuatro compuestos antifibróticos de bajo peso molecular, incluyendo bardoxolona, CDDO, imatinib, rosiglitazona, o PGJ2 durante 24 h. El ARNm purificado de lisados celulares completos (WCL) fue analizado utilizando qPCR en tiempo real. Los resultados se expresaron como la proporción de los niveles de ARNm de colágeno Tipo I o II en relación con los fibroblastos de control. Para dos pacientes, CDDO tuvo un efecto similar al IM. CDDO para otros tres pacientes, fue más eficiente que IM en la inhibición del colágeno, mientras que Rosi y PGJ2 tuvieron muy poco efecto en todos los cultivos celulares de pacientes. Por lo tanto, CDDO mejoró la síntesis de colágeno de todos los pacientes. No se encontró ninguna asociación entre la clínica y los resultados in vitro con respecto al efecto de CDDO e IM.

El efecto antifibrótico de CDDO fue confirmado por inmunocitoquímica y western blotting. El tratamiento con CDDO redujo la expresión de alfa-SMA en fibroblastos de piel de SSc con translocación nuclear de Nrf2. Por lo tanto, este sistema personalizado de prueba de medicamentos tiene el potencial de proporcionar medicina de precisión adicional para la SSc. Se puede cultivar e investigar de cada paciente con la biopsia de piel. Esto permite a los médicos conocer los resultados antes de comenzar el tratamiento óptimo para cada paciente. Sin embargo, será necesario investigarlo en mayor número de pacientes y con más medicamentos antifibróticos que puedan ser candidatos.

Comentarios

En la práctica clínica, no podemos diferenciar claramente el fenotipo fibrótico del fenotipo inflamatorio, ya que el proceso fibrótico interac-

túa con el proceso inflamatorio. Sin embargo, el sistema de prueba de medicamentos personalizado podría conducir a mejoras en el diseño de ensayos clínicos estratificados para determinar los efectos y la predicción de las terapias dirigidas.

AFECTACIÓN OCULAR EN LA ESCLERODERMIA. UNA DE LAS MANIFESTACIONES OLVIDADAS EN UNA ENFERMEDAD SISTÉMICA

Katarzyna Paczwa, Magdalena Rerych, Katarzyna Romanowska-Próchnicka, et al. *Life* 2024, 14, 627. <https://doi.org/10.3390/life14050627>

En este artículo, los autores hacen una revisión de la literatura para ver las diferentes manifestaciones oftalmológicas asociadas con la esclerodermia (ES). Analizan un total de 37 artículos y resumen las manifestaciones posibles en la figura que mostramos.

Párpados: Es la principal afectación en la ES, incluso más del 50%, siendo más prevalente en la variante ESd. Por fibrosis puede aparecer rigidez, tirantez y lagofthalmos. Al haber dificultad para la distribución de la lágrima puede aparecer sequedad.

Ojo seco: Es muy frecuente en los pacientes con ES, por alteración en la formación de la película lagrimal y, en ocasiones, por la coexistencia de un síndrome de Sjögren. El caso es que, según las series, entre 1 de cada 3 y 2 de cada 3 pacientes, tienen sequedad ocular, que es más prevalente en los pacientes con ESd.

Conjuntiva: Al estar muy vascularizada, las alteraciones son muy frecuentes. Se traduce en congestión y pérdida de vasos.

Córnea: Hay estudios contradictorios. Se ha descrito más prevalencia de astigmatismo.

Iris: Se describen algunas alteraciones sin especial significancia.

Diámetro pupilar: Se han descrito cambios en el diámetro pupilar por mayor actividad del simpático. **Cataratas:** No está claro si hay una mayor incidencia de cataratas en pacientes con ES.

Segmento posterior:

Glaucoma: Parece que hay una mayor prevalencia de diferentes tipos de glaucoma (~20-23%).

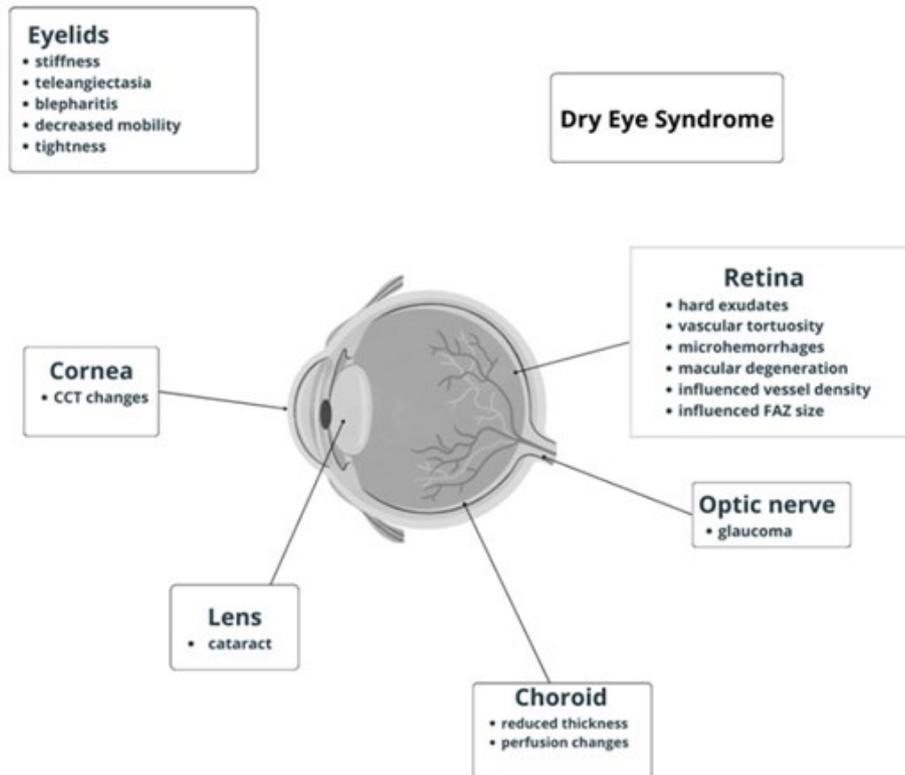
Uveítis: Se describen, ocasionalmente, casos de uveítis anterior.

Retina y coroides: La coroides es uno de los tejidos más vascularizados del organismo y, por eso, no es de extrañar que se afecte en el curso de la ES. Se han descrito diferentes alteraciones en estudios como la angio-OCT. No obstante, desde el punto de vista clínico, la traducción de estas alteraciones no parece muy importante, aunque se describen casos de oclusión vascular retiniana.

Concluyen los autores que la afectación ocular de la ES es frecuente. Dentro de esas manifestaciones destaca la fibrosis de los párpados, la sequedad de ojos y las alteraciones retinianas. No obstante, no hay una clara relación entre la progresión de la ES y de la afectación ocular, pero también es cierto que el número de estudios es escaso.

Comentarios

Se trata de un artículo interesante aunque desde el punto de vista práctico no aporta mucho. Seguramente habría que prestar una mayor atención a la afectación ocular de nuestros pacientes con ES. Podría ser un tema para las grandes cohortes de pacientes de las que contamos en nuestro país.



DIGESTIVO



Beatriz
Zúñiga de Mora
Figueroa



Javier
García
Verdejo



María del Pilar
Martínez
Tirado

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario
San Cecilio, Granada

RIESGO DE REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE Y DE LA HEPATITIS B CRÓNICA INACTIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN EN TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB: DATOS DE VIDA REAL DE UNA COHORTE CHINA

Liu R, Li Z, Ye L et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Jan 5;30(1):45-52. doi: 10.1093/ibd/izad032.

La terapia biológica está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) moderada-grave pero su efecto sobre la supresión de la respuesta inmune aumenta el riesgo de infecciones.

El riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente (ITBL) y de la hepatitis B inactiva con los anti-TNF está bien documentado, por lo que todos los pacientes que van a recibir estos fármacos deben hacer quimioprofilaxis.

Sin embargo, los nuevos biológicos -como el ustekinumab

(anti- IL12/23) con un mejor perfil de seguridad- no parece que aumenten significativamente el riesgo de reactivación de estas enfermedades, y es por ello que algunas sociedades científicas, como la china, no se posicionan al recomendar la necesidad de quimioprofilaxis en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con ustekinumab.

China es el segundo país, a nivel mundial, con la mayor tasa de infección tuberculosa y el primero con mayor número de

portadores del virus de la hepatitis B. En práctica clínica real, hay dos estrategias terapéuticas por las que optan los médicos de este país: la primera es realizar quimioprofilaxis en pacientes con EC y tratamiento con ustekinumab, y la segunda es no realizarla.

El objetivo de este estudio es comparar la tasa de reactivación de ITBL y de hepatitis B entre pacientes con EC en tratamiento con ustekinumab que han recibido quimioprofilaxis y los que no, y evaluar la eficacia y seguridad del ustekinumab en estos grupos.

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico desde mayo del 2020 hasta diciembre del 2021, en el que participaron 15 hospitales chinos. Se incluyeron un total de 53 pacientes con EC e ITBL tratados con ustekinumab, y 17 pacientes con EC y hepatitis B inactiva o pasada. El tiempo medio de seguimiento fue 50 ± 20 semanas.

De los 53 pacientes con ITBL, 25 recibieron quimioprofilaxis y

28 no. Un total de 11 pacientes con hepatitis B inactiva recibieron tratamiento antiviral y 6 no.

Ningún paciente del estudio experimentó reactivación de la ITBL ni de la hepatitis B durante el seguimiento, y no hubo diferencias en la eficacia de ustekinumab entre los pacientes que recibieron quimioprofilaxis y los que no.

Son pocos los estudios realizados con la finalidad de evaluar el riesgo de reactivación de ITBL y de hepatitis B inactiva en pacientes con EC tratados con ustekinumab. Como comentan los autores, la mayor evidencia sobre la seguridad del fármaco procede de los datos obtenidos de pacientes con psoriasis, pero las dosis de ustekinumab que se utilizan en esta patología son inferiores a las que se administran en la EII.

Aunque hay limitaciones en el estudio (tamaño muestral pequeño y seguimiento limitado) se concluye que el ustekinumab es una opción segura de tratamiento en pacientes

con ITBL y hepatitis B inactiva por lo que, probablemente, la quimioprofilaxis no sea necesaria en este grupo de pacientes.

Comentarios

Se recomienda realizar de forma obligatoria antes del inicio de cualquier biológico el cribado de infecciones víricas y de ITBL por el riesgo aumentado de reactivación que tienen los pacientes con EII que están recibiendo tratamiento biológico. La mayor evidencia la tenemos con los anti-TNF, con el resto de biológicos la experiencia es escasa. Hasta que no haya estudios específicos con los nuevos fármacos, y por seguridad para el paciente, se mantienen las mismas recomendaciones que con los anti-TNF. Sin embargo, la quimioprofilaxis de la ITBL y los tratamientos antivirales no son bien tolerados por algunos pacientes, y es en este grupo donde -apoyándonos en los resultados del estudio- el ustekinumab podría ser una opción de tratamiento segura y eficaz.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan
González
Moreno



Inés
Losada
López

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

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS SOBRE LOS FENOTIPOS DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS INDIFERENCIADAS Y SÍNDROME DE PFAPA

Gómez-Caverzaschi et al. *Autoimmunity Reviews* 2023; Mar 30:103520

Además de las inflamomasopáticas monogénicas, como la fiebre mediterránea familiar, o de las enfermedades autoinflamatorias poligénicas, como el PFAPA, se ha descrito un tercer grupo de enfermedades autoinflamatorias denominadas indiferenciadas (EAI), por presentar rasgos de ambas sin cumplir criterios de ninguna.

En este trabajo, los autores describen los fenotipos clínicos de pacientes adultos con EAI atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre 2015 y 2022. Se consideró EAI cuando los pacientes presentaban fiebre recurrente o persistente y/o otra manifestación sistémica y órgano-específica durante al menos 6 meses, habiéndose

descartado causas infecciosas, neoplásicas o autoinmunes, y presentando un panel negativo o con variantes benignas o de significado incierto en 65 genes relacionados con autoinflamatorias monogénicas. Además, se analizaron aparte los pacientes adultos que fueron diagnosticados de PFAPA.

Se incluyeron 134 pacientes con sospecha de EAI (representando un 40% de los pacientes atendidos en el centro con sospecha de enfermedad autoinflamatoria), 61.2% mujeres con una edad media al debut de 28.7 ± 19.7 años. El fenotipo clínico más frecuente fueron los cuadros recurrentes (70.1%) de unos 4 días de duración y con una frecuencia mensual, siendo la fiebre el síntoma más frecuentes (87.3%), seguido de astenia, artralgia, odinofagia y adenopatías. A nivel analítico los marcadores más frecuentemente elevados fueron la PCR (66.7%) y la VSG (48.6%), generalmente normales durante las fases intercríticas. El estudio genético reveló variantes benignas o de significado incierto en genes asociados a cuadros monogénicos en 72 pacientes (53.7%).

En cuanto a los tratamientos utilizados, 81.3% recibieron corticoides, 72.4% colchicina y 26.9% anakinra. Éstos se consideraron efectivos en 67.6%, 85.5% y 77.8% respectivamente. Además, se utilizaron otros tratamientos (MTX, anti-TNF...) en 17.2%.

A nivel fenotípico, los pacientes con EAI se pudieron clasificar en cuatro grupos: fenotipo fiebre: 18 pacientes (13.4%), fenotipo dolor abdominal/pleurítico: 9 pacientes (6.7%), fenotipo pericarditis: 18 pacientes (13.4%), fenotipo complejo: 45 pacientes (33.5%) y PFAPA: 44 pacientes (32.8%).

Comentarios

Las EAI representan un porcentaje elevado (hasta un 40%) de las sospechas de enfermedad autoinflamatoria, y este trabajo ayuda a caracterizar mejor este tipo de pacientes.

CANAKINUMAB Y VIDA REAL EN 3 FIEBRES PERIÓDICAS MONOGENICAS. DATOS DEL REGISTRO FRANCÉS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS JUVENILES (2009-2022)

Koné-Paut I, et al. *Arthritis Research and Therapy* 2024

El uso de muchos fármacos en vida real difiere sustancialmente en indicaciones, dosis y posología comparado con los ensayos clínicos. Así, en este estudio se pretende proporcionar evidencia en vida real sobre los patrones de uso, eficacia y seguridad de canakinumab en pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF), deficiencia de mevalonato kinasa (MKD) y síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de necrosis tumoral (TRAPS).

Para ello se incluyeron pacientes de los registros nacionales franceses de enfermedades inflamatorias reumáticas juveniles, diagnosticados de FMF, MKD y TRAPS entre el 2009 y 2022. En total, 31 pacientes con FMF, 26 MKD y 7 TRAPS. La edad media de inicio de canakinumab fue 14,4 años en FMF, 9,7 en MKD y 18,9 en TRAPS, siendo un 80,7% mujeres. En un porcentaje alto, los pacientes no habían recibido ningún otro tratamiento previo. La mayoría de los pacientes con FMF continuaron con colchicina tras el inicio del canakinumab. El motivo del inicio de canakinumab en paciente con FMF fue la refractariedad a colchicina en el 55,5% de los pacientes seguido de la ausencia de eficacia a anakinra. En MKD canakinumab fue la primera elección de tratamiento en el 55,5%, y el segundo motivo fue la ausencia de eficacia a otros tratamientos en el 31,6%. En TRAPS en cambio, la imposibilidad de mantener otros tratamientos fue la causa del inicio de canakinumab en el 40% de los pacientes. La dosis de inicio en pacientes con FMF y MKD fue la mitad a la recomendada en

el 45,2% y 34,6% respectivamente y más de un tercio de los pacientes lo iniciaron cada 8 semanas en vez de cada 4 en los tres grupos de enfermedades incluidos en el estudio. De los 64 pacientes incluidos, 19 (8 FMF, 10 MKD y 1 TRAPS) suspendieron el tratamiento en el período de seguimiento, 4 de ellos tras la primera dosis (3 FMF y 1 TRAPS), 2 por efectos adversos y los otros 2 por otros motivos. En el resto de los pacientes con FMF el motivo de la retirada del fármaco fue la remisión en 1 y la ausencia de eficacia en 1. En los pacientes con MKD el motivo más frecuente de retirada fue la ausencia de eficacia. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, 3 del grupo de FMF y 8 del de MKD reiniciaron canakinumab en el seguimiento. En relación a la posología, en el grupo pediátrico de FMF, en más de la mitad de los pacientes se aumentó el intervalo de administración a cada 5-8 semanas. En adultos en cambios con FMF no hubo cambios de dosis ni intervalos en los primeros 6 meses salvo por un paciente que suspendió el tratamiento por haber alcanzado la remisión. En pacientes con MKD se observó una gran variabilidad tanto en dosis como en intervalos de administración y en TRAPS los intervalos también fueron variables. Los datos de eficacia en este estudio son escasos. Tres pacientes presentaron efectos adversos graves en forma de infecciones, supuestamente relacionados con el fármaco.

Comentarios

Este estudio en vida real aporta evidencia en cuanto al mantenimiento, dosificación e intervalos de administración de canakinumab en pacientes con FMF, MKD y TRAPS. De esta forma, nos ayuda de cara a individualizar la dosis y la posología óptima para cada paciente. Sin embargo, falta información sobre la eficacia en vida real, las recidivas tras la suspensión del tratamiento y el impacto en la calidad de vida.

NEFROLOGÍA



Adoración
Martín
Gómez ¹



Ana
Ávila
Bernabéu ²



María del Mar
Castilla
Castellano ³

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

REBIOPSIAR EN VASCULITIS ANCA PUEDE CAMBIAR LA ACTITUD TERAPÉUTICA

Aqeel F, Xu L, Geetha D. *Kidney Int Rep.* 2023 Jul 29;8(10):2146-2149.

Este estudio analiza retrospectivamente, en un solo centro, las indicaciones clínicas y la progresión de las lesiones histológicas al repetir la biopsia renal en pacientes con glomerulonefritis ANCA.

Se incluyeron 29 pacientes, edad media de 73 años, el tiempo medio entre la biopsia inicial y la rebiopsia fue de 42 meses, con un seguimiento medio de 11 años. La indicación más común para repetir la biopsia renal fue el aumento de creatinina sérica, seguida de proteinuria y la hematuria de nueva aparición o persistente:

- De los 16 pacientes con elevación de la creatinina sérica, 8 tenían glomerulonefritis activa en la rebiopsia.
- De los 14 pacientes con proteinuria, solo 4 tenían glomerulonefritis activa en la rebiopsia.
- De los 10 pacientes con hematuria persistente, sólo 2 tenían lesiones activas en la rebiopsia, mientras que de los 10 pacientes con hematuria de reciente aparición 7 tenían glomerulonefritis activa en la rebiopsia.

La rebiopsia cambió la actitud terapéutica de 13/29 pacientes (45%): 11 con enfermedad activa que iniciaron inmunosupresión de inducción y 2 con enfermedad

inactiva que pasaron a terapia de mantenimiento. El 45% de los pacientes con lesiones activas en la rebiopsia desarrolló enfermedad renal terminal. La esclerosis global glomerular aumentó y las semilunas celulares disminuyeron en las rebiopsias.

Comentarios

La mayor limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral. Entre los pacientes con glomerulonefritis activa la creatinina sérica elevada fue la razón más común para repetir la biopsia renal. Los pacientes con lesiones activas en la rebiopsia tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad renal crónica. Chapman et al. (trabajo comentado en el número 2 de Cuadernos de 2022), revisaron 59 rebiopsias renales en vasculitis ANCA y encontraron lesiones activas en el 42% de los casos, lo que condujo a un cambio del tratamiento inmunosupresor en el 75% de los pacientes. El estudio actual muestra un porcentaje similar de lesiones activas (38%), pero un porcentaje menor de cambio en la inmunosupresión (45%), podría ser por diferencias en la práctica clínica. De los pacientes con lesiones activas en las rebiopsias, el 70% tenían hematuria de reciente aparición y el 20% hematuria persistente. Los datos sobre la hematuria persistente en la literatura son contradictorios. En el estudio de Chapman et al. la hematuria no se relacionaba con la actividad histológica de las

rebiopsias realizadas al final de la inducción. Otro estudio (*Rhee RL et al, Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:251-257) concluyó que la hematuria persistente, pero no la proteinuria, predecía las recaídas renales y, curiosamente, no se correlacionaba con la enfermedad renal avanzada. Por otro lado, un estudio que comentamos en el número junio-2023 de Cuadernos (*Benichou N et al, Kidney Int.* 2023;103:1144-1155), observó una correlación entre la proteinuria y la hematuria al final del tratamiento de inducción con las recaídas, insuficiencia renal y muerte. En el estudio actual sólo el 20% de los pacientes con hematuria persistente tenían glomerulonefritis activa. El estudio sugiere que, en pacientes con hematuria y proteinuria persistentes se debe considerar rebiopsiar, para indicar la inmunosupresión en base a la confirmación histológica de actividad y así evitar un aumento preventivo de la inmunosupresión.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Y RIÑÓN

Sekulic M, Batal I, Kudose S, et al. *Kidney Int Rep.* 2023;9(2):410-422.

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una entidad clínico-patológica caracterizada por la proliferación citotóxica de células T, el aumento de citoquinas y

la activación inmune que genera daño multiorgánico. La activación de los macrófagos conduce a la fagocitosis de leucocitos, eritrocitos, plaquetas y/o sus células precursoras con citopenias, esplenomegalia y hepatomegalia. Su origen puede ser genético o en el contexto de infecciones, neoplasias, inmunosupresión o enfermedades autoinmunes (síndrome de activación macrofágica). El objetivo del trabajo es caracterizar la patología renal en la LHH, mediante el análisis retrospectivo de datos clínicos, de laboratorio y del tejido renal de 30 pacientes (18 de autopsias y 12 de biopsias) en un único centro. El diagnóstico de LHH se hizo en base a los criterios de LHH-2004, salvo en un paciente que fue por análisis genético. La LHH se asoció con infección 83%, enfermedad autoinmune 37% y neoplasia maligna 20%, enfermedad autoinmune e infección concurrentes 30%. Las manifestaciones renales fueron: proteinuria subnefrótica 63%, insuficiencia renal aguda 63%, hematuria 33%, enfermedad renal crónica (ERC) 20%, proteinuria nefrótica 13% y síndrome nefrótico 7%. El 40% de los pacientes necesitó hemodiálisis. De los 12 pacientes biopsiados, la función renal mejoró en 6 y en los otros 6 la ERC progresó. El 33% de los pacientes biopsiados murió. Los pacientes a los que se practicó la autopsia, habían estado ingresados durante 1 mes de mediana de tiempo. Las patologías encontradas fueron: lesión tubular aguda 43%, nefritis lúpica 23%, glomerulonefritis colapsante 17%, microangiopatía trombótica 17% y necrosis cortical 10%. La mayoría de los pacientes a los que se practicó la autopsia tenían patología renal a parte del daño tubular agudo, que probablemente contribuyó al deterioro de la función renal.

Comentarios

Aunque más de la mitad de los pacientes con LHH tienen afec-

tación renal, muy pocos trabajos se han centrado en la afectación renal de la LHH. El estudio tiene la limitación de ser retrospectivo y un sesgo de selección hacia los pacientes fallecidos que se les practicó la autopsia y a los que se indicó una biopsia renal, que aumentaría la selección de casos más graves, con afectación renal y proteinuria. Es probable que no se hayan incluido casos más leves. La insuficiencia renal aguda es una comorbilidad frecuente (63%) en el LHH, similar a la observada en otras series.

Los 5 pacientes que tenía una glomerulonefritis colapsante tenían ascendencia africana, como el caso clínico descrito en nuestro medio *Martín Gómez et al (Biomedica 2018;38: 456-462)*. Pro-

bablemente el LHH actúa como desencadenante de la glomerulonefritis colapsante en pacientes portadores de genotipos de riesgo de APOL1 que hace a los podocitos subceptibles.

Los autores concluyen que en el contexto de una LHH se debe considerar realizar una biopsia renal, porque es frecuente encontrar hallazgos patológicos diferentes a la lesión tubular aguda, que podrían beneficiarse de un tratamiento específico. Sugieren que la activación anormal del sistema inmunológico en el LHH puede originar el desarrollo o empeoramiento de glomerulonefritis activas, glomerulopatías colapsantes y microangiopatía trombótica, patologías que se detectarían con una biopsia renal.

DERMATOLOGÍA



David
Moyano
Bueno



Francisco
De la Torre
Gomar



Ricardo
Ruiz
Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN DERMATOMIOSITIS

Bax C, Aghdasi C, Fiorentino D. *J Dermatol.* 2024 Mar 3. doi: 10.1111/1346-8138.17170. Epub ahead of print. PMID: 38433369.

Esta revisión tiene como objetivo resumir el panorama de las terapias que actualmente se están probando en pacientes con der-

matomiositis (DM). El él se destaca la etiopatogenia multifactorial de la misma y se exploran los posibles objetivos terapéuticos emergentes, profundizando en tres áreas específicas:

Vía de las células T:

Se destaca la importancia de IL-6, una citoquina inflamatoria producida por células T, B, monocitos y células endoteliales. Teniendo en

cuenta este aspecto se ha investigado la utilidad de tocilizumab (inhibidor del receptor de IL-6), aunque los estudios de mayor potencia disponibles no han mostrado aún mejoras significativas en pacientes con DM refractaria.

También nos hablan de Abatacept. Este fármaco, que bloquea la unión de CD80/86 a CD28 en los linfocitos T ha mostrado eficacia en estudios recientes, reduciendo la actividad de la enfermedad en pacientes con DM.

Vía de las células B:

Aquí destaca rituximab, que ha demostrado disminución de células B y mejoría de la actividad cutánea, aunque con resultados mixtos en los ensayos clínicos disponibles.

También nos introduce CAR-T (Células T de Receptor de Antígeno Quimérico). Se trata de una terapia dirigida contra CD19/20 que muestra resultados prometedores en casos refractarios de DM y otras miopatías inflamatorias.

Vía del interferón tipo 1 (IFN) e inhibidores de JAK:

En esta línea destacan dazukibart. Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-IFN β , que ha mostrado mejoría en la puntuación CDASI en pacientes con DM de predominio cutáneo en un ensayo clínico.

También nos hablan del papel de inhibidores de la vía JAK-STAT conocidos en otras aplicaciones como tofacitinib y baricitinib. Estos han demostrado eficacia en algunos pacientes con DM, mostrando mejoría en la puntuación TIS y reducción en la expresión de genes inflamatorios.

Por último nos comentan dos vías que se encuentran actualmente en desarrollo en el tratamiento de esta entidad: la vía del complemento (con eculizumab y ravulizumab) y la vía del inmunoproteasoma (con zetomipizomib).

Comentarios

Las estrategias terapéuticas predominantes para la dermatomio-

sitis (DM) suelen involucrar enfoques amplios de inmunosupresión (basándose en inmunosupresores clásicos) y no suelen presentar un alto grado de eficacia.

Esto ha llevado a que en los últimos años haya aumentado el interés por desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Este artículo nos hace un interesante resumen de las vías más prometedoras planteadas recientemente, destacando las de las células inmunitarias T, B y otras como la vía del IFN tipo I o la JAK-STAT. Así, nos presenta las principales moléculas en desarrollo para el abordaje de esta entidad y realiza una síntesis de la evidencia disponible actualmente en cada una de ellas.

DIFERENCIAS DEL PENFIGOIDE AMPOLLOSO INDUCIDO POR INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNITARIO RESPECTO AL PENFIGOIDE AMPOLLOSO ESPONTÁNEO

Kramer N, Müller G, Zierold S, Röckel M, Fröhlich W, Schefzyk M, Kumbrink J, Hassel JC, Berking C, Ziemer M, Nashan D, French LE, Vera J, Kerl-French KE, Gutzmer R, Heinzerling L. Checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid differs from spontaneous bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Feb 24. doi: 10.1111/jdv.19860. Epub ahead of print. PMID: 38400651.

Uno de estos efectos adversos de la inmunoterapia con inhibidores de checkpoint inmunitario (CPI) es el penfigoide ampolloso relacionado con la inmunoterapia (BPi). Éste, es clínicamente similar al penfigoide ampolloso espontáneo (BP), aunque presenta diferencias en su presentación y tratamiento.

Este estudio retrospectivo comparó a 19 pacientes con BPi, 16 con BP y 5 controles no afectados.

El diagnóstico de BPi se realizó cuando los pacientes recibieron terapia con CPI antes de presentar los síntomas iniciales, no existían signos previos de BP antes del inicio de la terapia con CPI y las características clínicas coincidían con el diagnóstico.

Clínicamente, los pacientes con BPi eran más jóvenes, presentaban una duración de la enfermedad más corta y mostraban una mejor respuesta terapéutica. Asimismo, presentaba una mayor prevalencia en hombres y una menor detección de autoanticuerpos BP230 respecto a BP. En el 78% de los pacientes con BPi fue necesario interrumpir definitivamente el tratamiento con CPI.

Para comprender los mecanismos subyacentes, se analizó la expresión génica en biopsias cutáneas. Se identificaron 72 genes diferencialmente expresados en BPi en comparación con BP, destacando la sobreexpresión de los checkpoints inmunitarios PD-1, CTLA-4 y LAG-3. Además, se observó la activación de la vía JAK-STAT en ambos (BPi y BP), sugiriendo la posible eficacia de inhibidores de JAK en el tratamiento de ambas entidades.

Comentarios

Este interesante artículo nos aporta más datos acerca del BPi, una entidad cuya incidencia está en aumento debido al crecimiento en la prescripción de CPI en los últimos años. Se trata de un cuadro clínico a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes y cuyo abordaje puede requerir la suspensión del tratamiento con CPI. Asimismo, el hecho de que los genes PD-1, CTLA-4 y LAG-3 estén sobreexpresados en BPi arroja el interesante planteamiento de si su presentación pudiese estar asociada con un resultado favorable a la terapia con CPI.

El artículo también nos sugiere nuevas posibilidades terapéuticas a explorar como es el caso de los inhibidores de la vía JAK-STAT, tanto en BPi como en BP.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INHIBICIÓN DE M-TOR EN LA SARCOIDOSIS CUTÁNEA: ENSAYO UNICÉNTRICO

Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, Kleissl L, Krall C, Mayerhofer C, Reiningger B, Sary V, Zila N, Weninger W, Weichhart T, Bock C, Krausgruber T, Sary G. Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol.* 2024 Feb;6(2):e81-e91. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00302-8. PMID: 38267106.

Este estudio investigó la eficacia y seguridad del sirolimus, inhibidor de mTOR, en el tratamiento para la sarcoidosis cutánea persistente y refractaria a los glucocorticoides.

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 14 participantes que recibieron tratamien-

to tópico de sirolimus o placebo, seguido de tratamiento sistémico durante 4 meses, otros 2 participantes más se incorporaron directamente a la fase de tratamiento sistémico. El objetivo primario fue el cambio en el Índice de Actividad y Morfología de la Sarcoidosis Cutánea (CSAMI).

Los resultados mostraron que el tratamiento tópico no produjo mejoras significativas en las lesiones cutáneas. Sin embargo, el tratamiento sistémico, dirigido a concentraciones séricas de sirolimus de 6 ng/mL, mostró mejoras clínicas e histológicas en el 70% de los participantes.

Diferentes presentaciones clínicas de sarcoidosis cutánea, como la papular, nodular, en placa, asociada a cicatrices y relacionada con tatuajes, respondieron de ma-

nera positiva al tratamiento sistémico con sirolimus. El efecto terapéutico se mantuvo durante más de 1 año después de haber finalizado el tratamiento. No se registraron eventos adversos graves ni fallecimientos durante el estudio.

Comentarios

Este ensayo clínico indica que el uso a corto plazo de sirolimus sistémico podría ser una opción altamente prometedora, debido a su efectividad y seguridad en pacientes con sarcoidosis cutánea refractaria. Estos resultados destacan a sirolimus y a la inhibición de la vía mTOR como una interesante perspectiva terapéutica a explorar en sarcoidosis cutánea, así como en otros trastornos granulomatosos cutáneos.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

RICHARD K CHENG RK; KITTLESON MM, BEAVERS CJ, ET AL. RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS CARDIAC DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE CARDIOLOGÍA. CIRCULATION.

2024 Apr 18. Online ahead of print.

Esta declaración científica pretende orientar la práctica clínica y facilitar la conformidad en el manejo, proporcionando un marco para el diagnóstico y el manejo de la sar-

coidosis cardíaca. (SC). Se ofrece un resumen de los aspectos más importantes.

La SC se produce por una infiltración de granulomatosa del miocardio. Se ha incrementado su incidencia en los últimos años. Un 20% de los pacientes con sarcoidosis presentan afectación cardíaca en las pruebas complementarias pero solo un 5% presentan manifestaciones clínicas.

Debe evaluarse la aparición de SC en pacientes con bloqueo aurículo ventricular (AV) antes de los 60 años, arritmias ventriculares de causa inexplicada, la presencia de disfunción ventricular, aneuris-

ma de pared ventricular o engrosamiento septobasal en ausencia de enfermedad coronaria u otra explicación. Hallazgos de hipercalcemia dependiente de vitamina D pueden orientar a sarcoidosis. La localización y extensión de SC puede asociarse con sus manifestaciones clínicas, así la afectación septobasal interventricular se relaciona con bloqueo AV mientras con una afectación difusa lo hace con disfunción ventricular.

Aunque la SC puede acontecer de forma aislada, una substancial mayoría de los pacientes tienen afectación extracardiaca de forma más o menos evidente.

Modalidades diagnósticas**Electrocardiografía y ecocardiograma**

Aunque tienen limitada sensibilidad pueden sugerir la presencia de SC. En el electrocardiograma (ECG) las alteraciones son inespecíficas y puede presentar retraso de la conducción, bloqueo AV, QRS fragmentado, bloqueos de rama derecha o izquierda. En un Holter ECG pueden aparecer contracciones ventriculares prematuras, trastornos de conducción o arritmias ventriculares.

En el ecocardiograma (ETT) se puede apreciar función sistólica reducida, aneurismas de pared ventricular, adelgazamiento septal basal y deformación sistólica longitudinal. Aunque de limitada sensibilidad y especificidad, por su accesibilidad y bajo precio es muy útil como método de detección o monitorización.

Dado que ECG y ETT pueden ser normales, la cardiiorresonancia (CRM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) constituyen los métodos diagnósticos más fiables, pudiendo usar la fusión de ambas imágenes mejorando aún más el rendimiento.

Cardiiorresonancia

La CRM permite localizar y cuantificar la afectación por sarcoidosis con gran resolución espacial por un retraso de la captación de gadolinio. El gadolinio es un contraste extracelular con un lavado enlentecido en áreas de fibrosis o inflamación miocárdica. Además de una alta sensibilidad (95%) y especificidad (85%) para el diagnóstico, un realce de la captación enlentecida de gadolinio (REG) tiene un alto valor pronóstico y constituye el mejor predictor de todas las causas de muerte, arritmias ventriculares de SC. El REG tiene ciertas localizaciones típicas de afectación de SC, como la afectación subepicárdica de VI, septal, afectación de multifocal de VI o la pared libre de VD, mientras que una ausencia gruesa de afectación miocárdica o del septo, o una afectación aislada del miocardio medio o subendocárdica de VI son raras.

A pesar de la utilidad de la CRM en el diagnóstico de SC, estos patrones no son lo suficiente patognómicos para evitar la obtención de una biopsia (cardiaca o extracardiaca), dado que algunos procesos, como la miocarditis de células gigantes, puede tener hallazgos que son indistinguibles de la SC.

La CRM tiene un alto valor predictivo negativo y puede ayudar otras causas de afectación miocárdicas. Actualmente la CRM puede usarse como herramienta inicial con baja sospecha. Y en caso de alta probabilidad pretest, la CRM y el PET pueden usarse simultáneamente.

Tomografía por emisión de positrones

Se realiza habitualmente el PET conjuntamente con la CRM para evaluar la actividad y monitorizar la respuesta de tratamiento. También puede usarse en casos de alta sospecha a pesar de resultados negativos o equívocos de CRM, también en caso de la CMR.

El PET permite una evaluación de afectación extracardiaca usando la misma fluorodesoxiglucosa (FDG) permitiendo además guiar el punto de biopsia más adecuado. La afectación característica es la captación multifocal de FDG, particularmente cuando se asocia con defectos de perfusión en reposo (p. ej., desajuste perfusión-metabolismo) o su asociación a inflamación extracardiaca.

Algoritmos diagnósticos

Aunque inicialmente se ha propuesto la necesidad de confirmación histológica miocárdica para un diagnóstico definitiva, además de la propia limitación de la obtención de una muestra de biopsia cardiaca, la presencia de afectación parcheada haga que la biopsia tenga una sensibilidad limitada. De los diversos algoritmos diagnósticos propuestos, por la Heart Rhythm Society (HRS 2014), the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) y the Japanese Circulation Society en 2019. Las dos primeras, bastante similares, a diferencia de la última precisan

de una confirmación histológica de la presencia de granulomas no caseificantes en una biopsia, cardiaca o no, mientras que en la Sociedad Japonesa pueda llegar a un diagnóstico con una prueba de imagen. Dado la dificultad y limitación en obtener muestras definitivas de SC, es más útil realizar un diagnóstico en términos de definitivo, altamente probable, probable, posible o baja probabilidad (*tabla siguiente página*).

Diagnóstico de SC silente en sarcoidosis extracardiaca

La presencia de sarcoidosis sistémica se asocia a un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares, incluido insuficiencia cardiaca o arritmias auriculares frente a la población general. No se conoce el impacto de tratar una SC subclínica y no hay consenso en cómo realizar un screening de afectación cardiaca en caso de sarcoidosis en ausencia de sintomatología. Las diferentes sociedades difieren en las pruebas a realizar, como por ejemplo, la HRS 2014 recomienda historia clínica, ECG y ETT en todos los pacientes, mientras que la American Thoracic Society (ATS) solo recomienda ECG, y otras pruebas en función de la sintomatología. Si parece lógico en cualquier caso tener un alto índice de sospecha y ante cualquier síntoma sugerente realizar la identificación de SC en fases iniciales y menos graves.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas y alteraciones de las pruebas de imagen de la SC pueden ser similares a las que se presentan en miocarditis, aguda, cardiomiopatías inflamatorias crónicas, cardiomiopatías autoinmunes, hereditarias, infiltrativas o granulomatosas. Especialmente en la cardiomiopatía arrimogénica de ventrículo izquierdo por desmoplaquina, puede presentarse como un síndrome de miocarditis con elevación de troponina con alteraciones de imagen muy similares. Lógicamente es en la SC aislada dónde puede ser más difícil diferen-

ciar precisando con frecuencia de valoración por un equipo multidisciplinar, estudios de imagen avanzada, estudios electrofisiológico y una valoración genética.

Tratamiento

En el inicio de tratamiento debe evaluarse la probabilidad diagnóstica (tabla 1) y en la sintomatología. Pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca, bloqueo AV, arritmias ventriculares e inflamación activas está indicado. En casos asintomáticos con inflamación activa por PET no queda claro y el inicio de tratamiento debería ser individualizado.

Agentes inmunomoduladores

Los corticoides (Cs) constituyen la primera línea de tratamiento, con dosis equivalente a 30-40 mg de prednisona, aunque en situaciones de riesgo vital, como shock cardiogénico, puede evaluarse bolos de esteroides.

Dado el alto porcentaje de recurrencia al reducir esteroides, se debe emplear otros inmunosupresores como metotrexato, micofenolato, azatioprina, leflunomida, infli-

ximab, adalimumab o rituximab. En caos graves o aquellos que no toleren dosis altas de Cs se pueden emplear estos fármacos desde el inicio.

Se propone un tratamiento escalonado con Cs de primera línea, asociado a inmunosupresores convencionales (segunda línea, si presenta recurrencia o persistencia de actividad), asociando un antiTNF α en caso de persistencia de inflamación (tercera línea). El uso de antiTNF α debe hacerse con cautela en caso de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Para evaluar la respuesta a tratamiento, además de la resolución de la clínica, es útil la realización de PET.

Control de cardiomiopatía

El tratamiento de la cardiomiopatía subyacente es el mismo que en otros pacientes sin sarcoidosis estando indicado en la insuficiencia cardiaca diuréticos para el control sintomático de la sobrecarga de volumen, betabloqueantes, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, inhibidores de neprilisina,

antagonistas de mineralcortoides, o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa.

Arritmias auriculares y ventriculares

En la SC las arritmias auriculares son más frecuentes que en la población general. Son más frecuentes si hay captación por PET y el tratamiento inmunosupresor puede tener un impacto positivo. El manejo de la arritmia y anticoagulación es similar a la población sin SC.

Las taquicardias y fibrilación ventricular son de las complicaciones más graves y su manejo médico es el empleo de antiarrítmicos asociada a inmunosupresión, estos últimos salvo en los casos que no haya evidencia de inflamación. Se puede emplear ablación y en casos refractarios denervación simpática o incluso trasplante cardiaco.

Desfibrilador implantable

Es indicación clara en prevención secundaria de arritmias ventriculares o parada cardiaca, así como en prevención primaria de SC con FE de ventrículo izquierdo menor del 35% o FE de ventrículo derecho con

Categoría diagnóstica	Criterio	Tratamiento
SC definitiva	Detección de granuloma no caseificante en examen histológico de miocardio (biopsia endomiocárdica u otra muestra), sin una alternativa diagnóstica	Indicado
SC altamente probable	Requiere los siguientes 4 criterios: - Sarcoidosis extracardiaca confirmada - Clínica diagnóstica consistente con SC - Imagen de CRM o PET consistente con SC - Exclusión de otras potenciales causas de la clínica o hallazgos en pruebas de imagen	Indicado
SC probable	Con un diagnóstico histológico de sarcoidosis extracardiaca, la presencia de estos dos criterios: - Clínica consistente de SC - Imagen de CRM o PET consistente con SC Exclusión de otras potenciales causas de la clínica o hallazgos en pruebas de imagen	Indicado tras valorar riesgos y beneficios
	En caso de una confirmación histológica, la presencia de los 3 siguientes criterios - Hallazgos en CRM y PET consistentes con SC - Una o más hallazgos clínicos consistentes con SC Exclusión de otras potenciales causas de la clínica o hallazgos en pruebas de imagen	
SC posible o baja probabilidad	Pacientes con o sin hallazgos histológicos o clínica diagnóstica de sarcoidosis extracardiaca que no encuentran criterios de SC definitiva, altamente probable o probable	No debería iniciar tratamiento

síncope, lesión cicatricial en CRM o PET, indicación para marcapasos permanente y taquicardia ventricular inducible en estudio electrofisiológico.

Cuidados multidisciplinarios

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica en la que están implicadas múltiples especialidades y por tanto se ha puesto de manifiesto el control por unidades multidisciplinarias. Estos equipos deben incluir cardiólogos, reumatólogos, neumólogos, equipos de electrofisiólogos, estudios de imagen avanzado con CRM y PET, farmacéuticos, enfermería y trabajador social. En caso de SC debiera tratarse en centros especializados, siendo indicación para su derivación a estos centros: 1) En caso de diagnóstico incierto, 2) necesidad de 2ª o 3ª línea inmunosupresión y 3) manifestaciones cardíacas graves como TV recurrente o insuficiencia cardíaca en estadios finales.

Futuras direcciones

A pesar del avance en SC hay muchos aspectos a mejorar. Se debe aclarar cuál es el mejor tratamiento, cuándo iniciarlo y durante cuánto tiempo, el papel de tratamiento inmunosupresor, si en forma de terapia secuencial o tratamiento combinado desde el inicio. No está clara la necesidad de tratar a los pacientes asintomáticos

Comentarios

Es necesario un reconocimiento precoz de los pacientes con SC. En los últimos años se ha avanzado mucho en el diagnóstico por imagen con la implantación con CRM y PET, con necesidad de ambos con frecuencia. Se mantiene la indicación con GCs asociado a inmunosupresores convencionales o biológicos, siendo necesario valorar en caso de arritmias graves o disfunción sistólica la implantación de marcapasos o desfibrilador implantable. Se vuelve a insistir en el manejo en centros especializados con más experiencia y por equipos multidisciplinarios.

EZFOTIMOD PARA EL TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS PULMONAR

Culver DA, Aryal S, Barney J et al. CHEST 2023; 163(4):881-890

El efzofitimod es un fármaco biológico de uso intravenoso obtenido de la histidil-ARNt sintetasa que se une a la proteína receptora neuropilina2, un receptor en la superficie de las células inmunitarias activadas responsables de la inflamación y formación de granulomas en la sarcoidosis pulmonar.

En estudios preclínicos se ha demostrado que efzofitimod regula la respuesta inmunitaria y reduce significativamente la fibrosis e inflamación pulmonares

En este estudio se incluyó a 37 pacientes de 52.4 años de edad media (+-10), 54% mujeres, 62% blancos y 38% raza negra, con sarcoidosis pulmonar con al menos 6 meses de evolución con evidencia de afectación parenquimatosa que ya estaban recibiendo tratamiento esteroideo en 36 de ellos (dosis media equivalente a prednisona 13,2 +- 4 mg).

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que varias dosis de efzofitimod intravenoso (1 mg/kg, 2 mg/Kg y 3 mg/Kg) cada 4 semanas durante 24 semanas. Los pacientes se aleatorizaron a efzofitimod frente a placebo (2:1) en cada una de las cohortes y se sometieron a una reducción de esteroides a 5 mg/día en la semana 8 o < 5 mg/día después de la semana 16. El objetivo primario fue la incidencia de eventos adversos (EA); los objetivos secundarios incluyeron la reducción de esteroides, cambio en la función pulmonar (capacidad vital forzada) y resultados comunicados por los pacientes en escalas de calidad de vida relacionada con la salud.

De los 37 pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, 12 eran del grupo placebo, 8 efzofitimod 1 mg/kg, 8 dosis de 3 mg/kg y 9

dosis de 5 mg/g. Nueve pacientes abandonaron el estudio, en 6 de ellos por Covid-19, y los abandonos ocurrieron en 3 del grupo placebo, 2 del grupo de 1 mg/kg, 3 del grupo de 3 mg/Kg y uno del grupo de 5 mg/kg. Efzofitimod fue bien tolerado en todas las dosis, sin EA nuevos o inesperados y sin incidencia de EA dependientes de la dosis. Las dosis medias diarias de corticoides hasta el final del estudio fueron de 6,8 mg, 6,5 mg y 5,6 mg para los grupos de 1 mg/kg, 3 mg/kg y 5 mg/kg, en comparación con 7,2 mg para el placebo, lo que supuso una reducción relativa de corticoides ajustada al valor basal del 5%, 9% y 22%, respectivamente. Se lograron mejoras clínicamente significativas en varios resultados comunicados por los pacientes, varios de los cuales alcanzaron significación estadística en el grupo de dosis de 5 mg/kg. También se observó una tendencia dependiente de la dosis pero no significativa hacia una mejoría de la función pulmonar con 3 y 5 mg/kg.

Efzofitimod fue seguro y bien tolerado. Los eventos adversos no se relacionaron con la dosis. Se asoció a mejoras dependientes de la dosis de varios aspectos clínicamente relevantes en comparación con placebo. Los resultados de este estudio apoyan la evaluación adicional de efzofitimod en la sarcoidosis pulmonar.

Comentarios

A pesar de la limitación por el pequeño número de participantes, es esperanzador el descubrimiento de nuevos fármacos en esta enfermedad, que se ha tratado con esquemas terapéuticos obtenidos de otras enfermedades inmunomediadas. De momento parece ser un fármaco bien tolerado sin efectos adversos graves y ha permitido una reducción significativa de la dosis de esteroides, un objetivo primordial para el control de las enfermedades autoinmunes.

PEDIATRÍA



Marisol
Camacho
Lovillo ¹



María José
Lirola
Cruz ²



Marta
Cano
Cabrera ³

¹ Especialista en Pediatría y Áreas Específicas Grupo IHP

² Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

³ Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

PATRONES DE ESCALADA DEL TRATAMIENTO PARA INICIAR FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL MODERADA REFRACTARIA ENTRE LOS MIEMBROS DE LA ALIANZA PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA ARTRITIS Y LA REUMATOLOGÍA INFANTIL (CARRA)

Sherman et al. *Pediatric Rheumatology* (2023) 21:3. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00785-5>.

A pesar de que hoy en día cada vez son más y mejores los tratamientos para la dermatomiositis juvenil (DMJ), existen pacientes con enfermedad moderada que son refractarios a las terapias de primera línea y no existen actualmente estudios prospectivos que comparen los fármacos biológicos que ya se vienen usando para esta enfermedad desde hace algunos años. Por este motivo, se acordó por parte del subcomité de fármacos biológicos del grupo CARRA evaluar las prácticas de escalada de tratamiento en DMJ moderadas refractarias a tratamiento inicial con el objetivo de establecer un plan de tratamiento consensuado para estos pacientes.

Para ello, inicialmente los miembros de CARRA se reunieron y establecieron cuatro preguntas clave a abordar:

- 1- ¿Qué fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) debe probarse, y durante cuánto tiempo, antes de comenzar un fármaco biológico?
- 2- ¿Deben los pacientes ser “naïve” en cuanto a fármacos biológicos antes de acceder al consenso? y de no ser así, ¿cuánto tiempo después de la exposición a un fármaco biológico se les debe permitir acceder?
- 3- ¿Deberían permitirse los glucocorticoides como terapia puente al iniciar un fármaco biológico y en qué consiste exactamente la “terapia puente”?
- 4- ¿Cuál debería ser el papel de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en este consenso?

Posteriormente desarrollaron estas preguntas en forma de encuesta la cuál fue compartida con un grupo de 188 médicos miembros de CARRA interesados en DMJ (la mayoría reumatólogos pediátricos de EEUU). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando correspondía, para comparar la distribución de las respuestas a cada pregunta de la encuesta y se obtuvieron los siguientes resultados:

En cuanto a los patrones de escalada a fármacos biológicos:

- A) Después de 8 semanas de no respuesta a tratamiento de primera línea, la mayoría (71%) indicó que añadiría algún fármaco a metotrexato (MTX) en

lugar de cambiar MTX por otro fármaco o no realizar ningún cambio. Prefiriendo añadir un fármaco biológico el 48%, frente a un FAME el 42%.

- B) Después de 12 semanas de no respuesta a tratamiento de primera línea, la mayoría (55%) preferirían añadir otro fármaco en lugar de cambiar MTX por otro fármaco o no realizar ningún cambio. Prefiriendo añadir un fármaco biológico el 80% de los encuestados.

- C) Después de 16 semanas de no respuesta a tratamiento de primera línea, más de la mitad (54%) respondió que comenzaría un tratamiento biológico.

En cuanto a los FAME utilizados antes de iniciar un fármaco biológico: Casi todos (96%) coincidieron en que MTX debería ser uno de los FAME no biológicos probados. La mayoría (83%) iniciaría un biológico después de fallar un FAME o dos.

En cuanto al uso de fármacos biológicos:

- A) El fármaco preferido fue rituximab, seguido de abatacept, tocilizumab e infliximab.
- B) Con respecto a si los pacientes debían ser “naïve” previamente, hubo división de opiniones. La mitad de los encuestados (50%) opinó que no era necesario y la otra mitad (50%) opinó que sí, viendo necesario un mes sin biológico previamente (a excepción del rituximab)

En cuanto al uso de glucocorticoides: en el caso de que un paciente sufriera un brote recibiendo ya tratamiento con glucocorticoides muchos de los encuestados (47%) iniciaría metilprednisolona en bolos, y en aquellos pacientes sin tratamiento con glucocorticoides en ese momento, habría consenso en reanudar el tratamiento con glucocorticoides (81%).

En cuanto al uso de IGIV: hubo consenso a la hora de decidir continuar con IGIV en el caso de enfermedad persistente que requiriera el inicio de tratamiento biológico (83%) hasta la mejoría clínica.

Las conclusiones fueron que el MTX sigue siendo uno de los tratamientos de primera línea preferidos para la DMJ moderada (junto

con los glucocorticoides y las IGIV), que en los casos refractarios anteriores a las 16 semanas los encuestados prefirieron agregar otro FAME convencional destacando el micofenolato frente a los inhibidores de la calcineurina. Tras 16 semanas sin respuesta a tratamiento la mayoría iniciaría un tratamiento biológico, siendo rituximab el preferido (en este punto habría que tener en cuenta que este proyecto se ideó antes de la literatura emergente sobre el papel de las janus quinasa en DMJ). Por último, los encuestados respondieron que los glucocorticoides siguen teniendo un papel importante en los brotes de la enfermedad y las IGIV debían mantenerse incluso al inicio del tratamiento biológico.

Comentarios

Dado que han ido surgiendo en los últimos años indicaciones de nuevos fármacos en el tratamiento de la DMJ y dada la ausencia de estudios prospectivos acerca de la escalada en tratamientos biológicos en pacientes refractarios, se hace cada vez más necesaria la creación de planes de tratamiento consensuados como el que pretende establecer este artículo. Con esta encuesta se ha podido comprobar la amplia variabilidad en las prácticas de tratamiento con estos pacientes, así como conocer las experiencias de otros médicos que tratan pacientes de estas características, plantando así las bases para conseguir protocolos terapéuticos consensuados en el futuro.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

METANÁLISIS SOBRE LA EFECTIVIDAD DEL APRENDIZAJE PROFUNDO BASADO EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA PARA LA PREDICCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Daqqaq TS, Alhasan AS, Hadeel A Ghunaim HA. *Rheumatol Int* 2024;44:765-78.

Los autores de esta revisión plantean el empleo de instrumentos de redes neuronales convolucio-

nadas (RNC) para detectar precozmente lesiones cerebrales por resonancia magnética (MRI). Para ello investigaron las posibilidades de representación de las RNC, basadas en MRI, para la identificación, clasificación y segmentación de las lesiones en la esclerosis múltiple (EM). Llevaron a cabo una revisión de la literatura en PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CINAHL y Google Scholar. Para identificar las publicaciones que comunicaron la utilización de RNC basándose en

la MRI para el diagnóstico de EM. Los estadísticos empleados en su estudio fueron, exactitud, sensibilidad y coeficiente de similitud de Dice (CSD) (ver comentario). Se incluyeron un total de 2.174 estudios, pero solo 15 artículos cumplían los criterios de inclusión. Las RNC 2D-3D mostraron gran exactitud (98'81, IC95%: 98'50-99'13), sensibilidad (98'76, IC95%: 98'42-99'10), y especificidad (98'67, IC95%: 98'22-99'12) para la identificación de las lesiones en la EM. Con respecto a las posibili-

dades de clasificación, la tasa de exactitud global fue también muy alta (91'38, IC95%: 83'23-99'54). La tasa de DSC del 63'78 (IC95%: 58'29-69'27) mostraba que el rendimiento de la MRI basada en RND 2D-3D CNN fue también alta en el proceso de segmentación de las lesiones de EM. En el análisis de sensibilidad se observó que los resultados eran consistentes, indicando la solidez del estudio. Los autores concluyen de este metanálisis que la MRI, basada en RNC 2D-3D CNN, es un sistema automático que tiene un rendimiento importante y puede ser oportuno y eficiente para predecir la enfermedad, pero, no obstante, su utilización actual en la práctica clínica puede ser complicado, por lo que recomiendan el empleo de otros algoritmos basados en el aprendizaje profundo.

Comentarios

Una RNC, también conocida como CNN o ConvNet, es una clase de redes neuronales que se especializa en el procesamiento de datos que tienen una topología similar a una cuadrícula, como imágenes, videos y señales de audio. Por su parte, El coeficiente de similitud de Dice (DSC) es un índice de superposición espacial y una métrica de validación de reproducibilidad. El valor de un DSC varía de 0, que indica que no hay superposición espacial entre dos conjuntos de resultados de segmentación binaria, a 1, que indica una superposición completa. El cerebro y la médula espinal constituyen el sistema nervioso central (SNC). En nuestro país, los especialistas en Neurología se encargan de la atención de los pacientes con EM, pero es conocido que se trata de una enfermedad clasificable como autoinmune. Actualmente, la clasificación de la esclerosis múltiple (EM) se basa principalmente en dos aspectos, criterios clínicos, basados en la presentación de los síntomas y la evolución de la en-

fermedad y criterios paraclínicos, donde se incluyen las pruebas de imagen, RMI, donde se localizan las características lesiones de la sustancia blanca del SNC, indicativas del proceso de inflamación y desmielinización característico de la EM, y el análisis del líquido cefalorraquídeo. Se entiende que la valoración de las lesiones que se presentan en el SNC en pacientes con EM, localizables en la actualidad con diferentes instrumentos, pero que se plantean difíciles y necesitan mucho tiempo para su realización, puede ser facilitada en bastante medida con los actuales instrumentos de análisis que proporciona la inteligencia artificial.

IDENTIFICACIÓN PRECOZ CON APRENDIZAJE AUTOMÁTICO DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA SECUNDARIO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lin W, Xie X, Luo Z, et al. *Arthritis Res Ther* 2024;26:92.

En este estudio se utilizaron los modelos de aprendizaje automático y tarjetas de puntuación diagnóstica (TPD) para el desarrollo, como ayuda, en la toma de decisiones clínicas, utilizando las características clínicas de un grupo de pacientes. Se recogió, de forma retrospectiva, la información clínica de 188 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de activación macrofágica (SAM) secundaria a LES. Inicialmente se incluyeron 149 aspectos de 91 indicadores clínicos, con características del paciente, datos clínicos y parámetros de laboratorio. Trece variables clínicas predictoras significativas, se filtraron utilizando el “operador de se-

lección y contracción absoluta mínima” (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator [LASSO]). Estas variables se introdujeron de forma subsecuente en cinco modelos de aprendizaje automático. como. La actuación de los modelos se evaluó utilizando las características del área bajo la curva de las características de funcionamiento del receptor (ABC-ROC), y las puntuaciones F1 y F2 (medidas de rendimiento que se pueden calcular a partir de la curva ROC; ambas puntuaciones varían entre 0 y 1, donde 1 representa el mejor rendimiento posible, es decir, el modelo es perfecto). Para mejorar la utilización en la clínica, utilizaron TPD basadas en el análisis de regresión logística la agrupación chi-cuadrado, estableciendo los umbrales de probabilidad y estratificación para las tarjetas. También, el estudio recogió datos de otros cuatro hospitales locales para la validación eterna de los datos obtenidos. Entre todos los modelos de aprendizaje automático, los cocientes de probabilidad mostraron los mayores niveles de actuación en la validación interna, obteniéndose ABC-ROC de 0'998 y puntuaciones F1 de 0'96 y F2 de 0'952. Las tarjetas de puntuación que se elaboraron identifican los umbrales de probabilidad a una puntuación de 49 (ABC-ROC de 0'994, puntuación F2 de 0'936. Los resultados de puntuación se categorizaron en cinco grupos según su probabilidad diagnóstica: extremadamente bajo (< 5%), bajo (5–25%), normal (25–75%), alto (75–95%), y extremadamente algo (> 95%). Durante la validación externa, la evaluación de la actuación mostró que los modelos de Máquinas de Vectores de Soporte, superaba otros modelos con un ABC-ROC de 0'947, y un AUC de 0'915 en el modelo de tarjetas de puntuación. Además, se estableció un sistema de evaluación para la identificación precoz del SAM secundario al LES. Los auto-

res concluyen que los modelos de aprendizaje automático pueden, mejorar de manera significativa, la exactitud diagnóstica en el SAM secundario en pacientes con LES y que el modelo de tarjetas de puntuación facilita la predicción probabilística personalizada de la presencia de la enfermedad en el entorno clínico.

Comentarios

El SAM secundario a LES es un proceso grave y una amenaza importante para la supervivencia del paciente y su diagnóstico precoz supone un desafío en la práctica clínica. Los modelos de aprendizaje automático se utilizan cada vez más para tomar decisiones en una variedad de industrias, incluyendo la atención médica, las finanzas y el marketing. Las tarjetas de puntuación de diagnóstico son una herramienta valiosa para comprender y comunicar el rendimiento de estos modelos. Por su parte, LASSO es un método estadístico de análisis de regresión, que realiza de forma simultánea la selección de variables y la regularización. Es una extensión del método de mínimos cuadrados ordinarios que añade una penalización a la suma de los residuos al cuadrado, igual a la suma de los valores absolutos de los coeficientes beta no interceptados, multiplicados por un parámetro de regularización. Se puede utilizar para la selección de variables, la regularización del modelo y la interpretación de los resultados. En particular, es útil para conjuntos de datos con un gran número de variables, donde puede ser difícil identificar las variables más importantes. Aunque la metodología del estudio puede ser algo compleja para nosotros, estos modelos que aplican la inteligencia artificial al proceso de toma de decisiones, en este caso diagnósticas, pueden verse como una herramienta con un futuro muy esperanzador. No sustituirán al clínico, pero seguro que le ayudarán en gran medida en su trabajo diario.

MODELO PREDICTIVO DE COINFECCION EN LA NEFRITIS LUPICA UTILIZANDO ALGORITMOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Zhang J, Chen Bo, Liu J, et al. Sci Rep 2024;22:14:9242.

Este estudio tuvo por objetivo analizar las subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica en pacientes con nefritis lúpica (NL) y el empleo de métodos de aprendizaje automático (AA), para establecer un algoritmo efectivo y predecir la presencia de co-infección en el paciente con NL. Se incluyeron pacientes con NL no infectados, 72 pacientes con NL infectados y 206 controles sanos. Se registraron, la información general de los pacientes, las características de la infección, la medición y los indicadores de laboratorio del grupo. Se compararon ocho métodos de AA para establecer un modelo en un grupo de entrenamiento, verificando los resultados en el grupo de prueba. Se entrenaron los modelos de AA, incluidos regresión logística, árboles de decisión, K-vecinos más cercanos, máquinas de vectores de soporte, perceptron multi-capas, Árboles aleatorios, Ada boost y XGBoost, con evaluación posterior de su potencial predictor de infección. Los pacientes con NL infectados presentaron una disminución significativa de linfocitos T, B, T helper, T supresores y células natural killer, comparados con pacientes con NL no infectados y controles sanos. El número de células T reguladoras (Tregs) en pacientes con NL fue significativamente menor que en controles sanos, siendo los pacientes infectados los que tenían menos linfocitos Tregs. Entre los algoritmos de AA, XGBoost mostró la mayor exactitud y precisión para predecir las infecciones. Los autores concluyen que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo están alterados en los pacientes con NL, de forma que la monitorización de las subpoblaciones linfocitarias puede ayudar

a prevenir y tratar la infección. El algoritmo XGB es el recomendado para predecir dicha infección en la NL.

Comentarios

Era de esperar y ya está ocurriendo que la metodología de IA se vaya desarrollando en la práctica clínica, para resolver problemas del día a día, siempre y cuando dispóngamos de los instrumentos necesarios y se mantenga la alerta del clínico a la hora de tomar decisiones. Por eso, hay que destacar las limitaciones de los estudios. En este caso, su carácter retrospectivo y el uso de datos incompletos es una debilidad. Por otra parte, la información debería ser validada en otras muestras para la confirmación de los resultados, a ser posible en una cohorte prospectiva con más pacientes y centros.

IDENTIFICACIÓN MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO DE UN NUEVO CENTRO DE GENES ASOCIADOS CON EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA NEFRITIS LUPICA: IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y COMO DIANAS TERAPÉUTICAS

Zeng H, Zhuang Y, Yan X, et al. Lupus Sci Med 2024;11:e001126.

En este estudio se planteó la identificación de aspectos relativos al estrés oxidativo (EO) en la nefritis lúpica (NL), destacando sus implicaciones no invasivas en los ámbitos diagnóstico y terapéutico. Los genes con expresión diferencial (GED) se extrajeron de las bases de datos Gene Expression Omnibus (GSE32591, GSE112943 y GSE104948) y Molecular Signatures Database for OS-associated GEDs (OSEGs). El análisis del enriquecimiento funcional se realizó para los OSEGs relacionados con la NL. La red de co-expresión

génica ponderada identificó un centro de genes relacionados con el EO en la NL, que se afinaron como biomarcadores candidatos a través de la menor contracción absoluta y la selección del operador. El valor predictivo se calculó mediante el estadístico curvas ROC (ROC) y el nomograma para el pronóstico. Evaluaron la infiltración de células inmunes utilizando el análisis de enriquecimiento del juego de muestra única genética y CIBERSORT. Adicionalmente el análisis del enriquecimiento del juego de genético exploró el enriquecimiento del centro de OSEGs en la NL. Los resultados del estudio identificaron cuatro centro de genes, denominados STAT1, PRODH, TXN2 and SETX, asociados con el EO relacionado con la NL. Estos genes fueron validados con respecto a su potencial diagnósti-

co y su implicación en la patogénesis de la NL mediante las curvas ROC y el nomograma. También se evaluaron las alteraciones en la composición de células inmunes en la NL correlacionadas con la expresión OSEGs. El análisis inmunohistoquímico mostró que el centro de genes se correlaciona mejor con las células B y T CD8. Por último, descubrieron que las vías de enriquecimiento OSEGs estaban implicadas principalmente en las vías PI3K-Akt y Janus kinase-signal transductora y activadora de la transcripción. Los autores concluyen que sus hallazgos permiten entender las complejas vías que interrelacionan entre el EO, la desregulación inmune y las vías moleculares en la NL, dando fundamento para la identificación de posibles biomarcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.

Comentarios

La NL es una grave complicación, caracterizada por la disfunción del sistema inmune y el EO y las opciones diagnósticas y terapéuticas son limitadas. Los instrumentos de inteligencia artificial facilitan el proceso de cálculo de las asociaciones y relaciones que pueden existir entre los diferentes factores analizados en este estudio. Este estudio identifica 41 genes con expresión diferencial asociados a la EO en la NL. Aunque los aspectos de diagnóstico y evaluación genéticos aquí planteado son difíciles de asimilar para el clínico, podemos asumir como técnicamente correctos y como un paso de importancia en la dilucidación de los mecanismos que subyacen en los pacientes con NL. Aclarar estos procesos supondrá la mejora diagnóstica y terapéutica para 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.

¿ES O NO CONSIDERABLE EL RIESGO DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA INDUCIDA POR RITUXIMAB EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS?

Conticini E, d'Alessandro M, Grazzini S et al. Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar;41(2):285-290.

El presente estudio realizado en colaboración por universidades italianas (Palermo, Siena y Bari) y estadounidenses (Manchester) está orientado a la evaluación de los cambios en los niveles de inmunoglobulina (Igs) durante el tratamiento con rituximab (RTX) y su posible asociación con procesos infecciones graves (PIG) en una cohorte de 30 pacientes con distin-

tas formas de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) evaluados en la clínica de Miositis perteneciente a las Unidades de Reumatología de los Hospitales Universitarios de las ciudades italianas citadas y tratados por primera vez con RTX. Se analizaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de tratamiento, incluidos fármacos inmunosupresores (FIS; utilizados

prácticamente en todos), previos y concomitantes, y dosis de glucocorticoides (GC), antes (T0) y después de 6 (T1) y 12 (T2) meses de tratamiento con RTX. Todos ellos sufrían una afectación grave (al menos 3 órganos afectados; 57 % con enfermedad pulmonar intersticial) y no habían respondido al tratamiento con GC y al menos un FIS por lo que se consideraron proclives a PIG. Durante el período de observación, se produjeron niveles bajos de IgG (<700 mg/dl) e IgM (<40 mg/dl) en el 10% y el 17% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, ninguno mostró hipogammaglobulinemia grave (IgG <400 mg/dl). Las concentraciones de IgA fueron menores en T1 que en T0 ($p=0,0218$), mientras que las concentraciones de IgG fueron menores en T2 en comparación con las basales ($p=0,0335$). Las concentraciones de IgM fueron menores en T1 y T2 que en T0 ($p<0,0001$), así como en T2 que en T1 ($p=0,0215$). Tres pacientes (10 %) sufrieron PIG (neumonía fúngica y herpes zoster grave con neuralgia posherpética) y otros seis infecciones menores (dos con COVID-19 paucisintomática, todos ellos previamente vacunados, tres con infección urinaria y uno con un herpes zoster leve). Las dosis de GC en T0 se correlacionaron inversamente con las concentraciones de IgA T0 ($p=0,004$, $r=-0,514$). No se encontró correlación entre las variables demográficas, clínicas y de tratamiento y los niveles séricos de Ig. Concluyen los autores que la hipogammaglobulinemia, tras el tratamiento con RTX, es poco común en MII y no está relacionada con ninguna variable clínica, incluida la dosis de GC y los tratamientos previos. La monitorización de IgG e IgM tras el tratamiento con RTX, en su opinión, no parece útil para estratificar a los pacientes que requieren una monitorización más estrecha de seguridad y prevención de infecciones, debido a la falta de asociación entre hipogammaglobulinemia y la aparición de PIG.

Comentarios

El bloqueo de CD20 ejercido por RTX reduce la evolución de linfocitos B a células plasmáticas y, por consiguiente, la producción de Ig, cuya consecuencia sería, al menos teóricamente, la mayor susceptibilidad a PIG. Este hecho ha sido poco estudiado en pacientes con conectivopatías, en los que ya la enfermedad de base, así como los tratamientos empleados (tanto GC como FIS pueden reducir las concentraciones de Ig) los hacen especialmente sensibles a estas complicaciones. Es decir: existen tantos factores confundentes, en este estudio tan limitado en número de casos, que es muy difícil dilucidar la verdadera responsabilidad de cada uno de ellos. El número de PIG comunicado por los autores (10 %) no nos parece tan insignificante; más aún si consideramos el total de infecciones: 30% (semejante al observado por Zhen C et al. *Front Immunol.* 2022 Dec 12;13:105 en su metaanálisis). Nuestra opinión, no obstante haber observado sólo un PIG (meningitis por *Corynebacterium*) en nuestra serie (García Hernández et al. *Med.Clín.* 2010. 135; 6: 256-9) es que, hasta que no contemos con estudios más amplios y depurados, debemos prestar una especial vigilancia al incremento de riesgo de infecciones ligadas al descenso de Igs en estos pacientes cuando se tratan con RTX.

Libre acceso del trabajo en:

<https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=19231>

MIOSITIS. Y, AHORA, TAMBIÉN BELIMUMAB

Liu Y, Li Y, Shen T et al. *J Am Acad Dermatol.* 2024 Apr 30:S0190-9622(24)00682-0. doi: 10.1016/j.jaad.2024.04.060. Epub ahead of print).

Ofrecemos una versión provisional de este artículo (aún no definitivamente publicado). La compro-

bación de un incremento del nivel sérico de estimulador de linfocitos B (BLYS), en pacientes con dermatomiositis (DM) y dermatomiositis juvenil (DMJ), ha impulsado los intentos de emplear, en ellos, el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-BLYS, belimumab.

Este es un estudio retrospectivo en 13 pacientes (6 adultos con DM y 7 con DMJ, refractarias a tratamientos previos, incluidos inmunoglobulinas, citostáticos, infliximab y rituximab) tratados con belimumab (10 mg/kg); se realizaron 55 tratamientos desde octubre de 2019 hasta julio de 2023. La actividad de la enfermedad de los pacientes se valoró mediante el índice de actividad de las miositis por intención de tratamiento (MITAX), tanto al inicio como en el momento de cada inyección de Belimumab, durante un periodo mínimo de 24 semanas. La duración media del seguimiento fue de $52,08 \pm 13,16$ semanas. El resultado primario fue una disminución en las puntuaciones de MITAX de al menos un 20 % en la semana 12 en comparación con el valor inicial. Otros resultados que presentan los autores son:

La dosis de glucocorticoides (GC), se redujo a la mitad en la semana 8 y en casi en un 78% en la semana 24 en los pacientes con DM. En los pacientes con DMJ, las dosis basales de GC y de metotrexato se mantuvieron estables, pero a bajo nivel, durante todo el periodo de estudio. El dolor muscular se alivió en los 6 pacientes con DM y en 3 de los 7 con DMJ, y la fatiga mejoró en 12 de los 13. Las enzimas musculares de la mayoría disminuyeron un mes después de iniciar Belimumab. Los síntomas cutáneos (incluidos ulceración de y nódulos calcinóticos subcutáneos) mejoraron en casi la totalidad de los pacientes. No se constataron efectos adversos considerables.

Comentarios

Pese al limitado número de pacientes incluidos (ya es difícil conseguir series más amplias con DM) y el carácter retrospectivo y no contro-

lado del trabajo, Belimumab, en este momento aún en situación fuera de indicación, abre una nueva opción de tratamiento en estos pacientes, a veces tan resistentes a otros agentes.

¿ES ANIFROLUMAB UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN MIOSITIS?

Shaw KS, Reusch DB, Castillo RLet al. *JAMA Dermatol.* 2024 Feb 1;160(2):237-238).

Se trata de un caso de dermatomiositis juvenil (DMJ) sometido a tratamiento con anifrolumab, anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I (IFNAR1). Esta unión inhibe la señalización del IFN de tipo I (IFN-I), bloqueando su actividad biológica. Además, induce la interiorización de IFNAR1, con lo que reduce sus niveles en la superficie celular disponibles para la fijación al receptor. El bloqueo de la señalización del IFN-I inhibe la expresión de sus genes sensibles, bloquea la diferenciación de las células plasmáticas y normaliza los subgrupos de linfocitos T periféricos, restableciendo el equilibrio entre la inmunidad adaptativa e innata en pacientes con lupus (LES), única enfermedad en la que hasta ahora, especialmente en casos de afectación cutánea refractaria, está aceptada la utilización de anifrolumab. La paciente, objeto de este trabajo, es una joven de 14 años diagnosticada a los 8 de DMJ, con erupción fotosensible intensa en cara, cuello, tronco y extremidades. Con glucocorticoides, hidroxicloroquina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, tofacitinib, rituximab e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) hubo una

respuesta favorable en cuanto a la afectación muscular pero solo una mínima mejoría respecto de la cutánea. Dado que, en la paciente, se detectó una elevación persistente de niveles séricos de IFN- β (8 pg/mL, normal ≤ 2 pg/mL) se inició tratamiento con anifrolumab. (300 mg i.v. cada 4 semanas) manteniendo IGIV (2 g/kg cada 4 semanas) dada la participación muscular. Al cabo de 72 horas se comprobó una mejora dramática en su erupción y a los 56 días el índice de gravedad de actividad cutánea (CDASI-A) pasó desde 36 a 8.

Comentarios

Con el tratamiento habitual, en pacientes con DM, es frecuente la discordancia entre respuesta muscular y cutánea, con muy frecuente resistencia de esta última. En las enfermedades sistémicas autoinmunes se ha comprobado

un aumento sostenido del interferón tipo I (IFN-I) que es proporcional a la actividad y a la intensidad de sus manifestaciones clínicas. Esta circunstancia llevó a utilizar su bloqueo, como ocurre en el LES, con anifrolumab. Sin embargo es en las miositis donde existe una mejor correlación entre niveles de IFN-I, tanto en sangre como en músculo, y actividad de la enfermedad (recomendamos consultar el trabajo de *Chasset, Dayer y Chizzolini. Front Pharmacol. 2021 Apr 14*). Ello, junto evidencias preliminares de la efectividad del bloqueo de IFN en miositis, bien indirectamente con inhibidores de JAK, bien directamente con anticuerpos monoclonales, como valora el ensayo en fase II con antiinterferón β , PF-06823859 (estudio NCT03181893), abre una nueva puerta esperanzadora para el tratamiento de esta, a veces, muy complicada situación.



A: pretratamiento. B: postratamiento

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina
Borrachero
Garro



Ignacio
Martín
Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

RECENT ADVANCES IN IGG4-RELATED KIDNEY DISEASE

Kawano, Mitsuhiro, et al. *Modern Rheumatology* 33.2 (2023): 242-251.

El artículo "Recent advances in IgG4-related kidney disease" ("Nuevos avances en la enfermedad renal relacionada con IgG4") ofrece una revisión detallada sobre los avances recientes en el conocimiento y manejo de la enfermedad renal relacionada con la IgG4 (IgG4-RKD). La IgG4-RKD es una manifestación de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 (IgG4-RD), que puede afectar diversos órganos, incluidas las glándulas lacrimales, las salivales, el páncreas y al sistema renal.

Los síntomas renales de la IgG4-RD varían, siendo la nefritis tubulointersticial (TIN) rica en células plasmáticas la manifestación renal más frecuente de IgG4-RD (IgG4-TIN). Las lesiones glomerulares son relativamente raras (dentro de éstas la glomerulonefritis membranosa (MGN) es la más común), pudiendo existir también enfermedad pélvica renal, esta última generalmente de impacto clínico leve, aunque puede conllevar verdaderas hidronefrosis secundarias.

Los criterios clásicos de clasificación revisados en 2020 incluyen: parámetros en relación con la función renal, niveles de IgG, IgE e IgG4, hipocomplementemia, hallaz-

gos radiológicos, hallazgos histológicos característicos y afectación extrarrenal que la clasifican en posible, probable y definitiva con una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 90%.

En 2019 también, se desarrollaron unos criterios alternativos de la ACR/EULAR para IgG4-RD con una alta sensibilidad y especificidad de forma que se podría diagnosticar a la mayoría de los pacientes con IgG4-RKD.

En esta revisión se nos muestra el diagnóstico diferencial con algunas enfermedades renales como la vasculitis ANCA-positiva, la enfermedad de Rosai-Dorfman y la enfermedad de Castleman multicéntrica, las cuales pueden presentar características clínicas o serológicas superpuestas y que pueden complicar el diagnóstico. Dichas enfermedades pueden mimetizarse con la IgG4-RKD en algunas de sus manifestaciones, especialmente en los hallazgos histopatológicos y los niveles de IgG4 séricos. Además, aunque la superposición entre estos trastornos es rara, su diferenciación precisa es esencial para un manejo adecuado por lo que es crucial realizar un diagnóstico histológico. Con cada una de estas patologías se nos describen los puntos clave para poder diferenciarlas, como pueden ser la presencia de ANCA específicos e histología característica de vasculitis para las vasculi-

tis ANCA+, trastornos histiocíticos con predominio de macrófagos S100 positivos para la enfermedad de Rosai-Dorfman o ausencia histológica de fibrosis estoriforme junto con determinaciones analíticas y clínicas características en la enfermedad de Castleman multicéntrica.

En cuanto al tratamiento, éste se centra en el uso de glucocorticoides como línea primaria, habiendo mostrado una buena respuesta en el control de síntomas y mejora del funcionamiento renal aunque las respuestas al tratamiento glucocorticoide varían significativamente entre pacientes con IgG4-TIN y aquellos con MGN. Sin embargo, a largo plazo, algunos pacientes pueden requerir terapias más extendidas o el uso de inmunosupresores como rituximab, particularmente en casos de recaída o en aquellos con respuesta parcial a los esteroides.

La enfermedad subclínica puede provocar daños graves e irreversibles a los órganos afectados por lo que el tratamiento se considera urgente. La respuesta al tratamiento dependerá del grado de fibrosis y atrofia y del filtrado glomerular del que se parta a la hora de iniciarlo.

El manejo a largo plazo y la monitorización son también fundamentales debido a la tendencia de la enfermedad a la recurrencia. Los biomarcadores como la titulación del complemento y los plasmablas-

tos circulantes pueden jugar un rol en la monitorización de la actividad de la enfermedad y en la anticipación de recurrencias, aunque su utilidad clínica aún requiere de validación adicional.

Comentarios

En resumen, este artículo destaca la evolución en el entendimiento y manejo de la IgG4-RKD, enfatizando la importancia del diagnóstico diferencial, la necesidad de un tra-

tamiento temprano y adaptativo, y la relevancia de herramientas diagnósticas y terapéuticas innovadoras para mejorar los resultados en los pacientes con esta compleja y multifacética enfermedad.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

EVOLUCIÓN LONGITUDINAL Y PREDICTORES DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD, SALUD MENTAL Y ASTENIA, EN SUJETOS NO HOSPITALIZADOS CON O SIN SÍNDROME POST COVID-19

Kirchberger I, Meisinger C, Warm TD, et al. *Health Qual Life Outcomes* 2024;22:32.

El objetivo de este estudio fue comparar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la salud mental de sujetos con y sin síndrome post Covid-19 (SPC), en una muestra de individuos alemanes no hospitalizados, tras su infección por el SARS-CoV-2, para caracterizar el curso clínico a largo plazo, hasta 2 años e identificar los factores predictores del deterioro post Covid-19. Los sujetos participantes, que había padecido la infección por el SARS-CoV-2 (confirmada mediante PCR), fueron evaluados en el

University Hospital of Augsburg, entre noviembre 2020 y mayo 2021, completando un cuestionario postal entre junio y noviembre d 2022. Aquellos participantes que auto referían la presencia de astenia, disnea de esfuerzo, problemas de memoria o concentración fueron clasificados como casos de SPC (basado en la definición de caso clínico de la OMS). La CVRS se evaluó utilizando el cuestionario “the Veterans RAND 12-Item Health Survey, la salud mental se midió con la versión alemana de la escala “Patient Health Questionnaire”, que mide ansiedad y depresión, y se utilizó la escala, “Fatigue Assessment Scale” para evaluar la intensidad de la astenia. Para determinar la asociación entre el SPC y los problemas de salud, se generaron diferentes modelos de regresión lineal multivariante ponderada por la inversa de la probabilidad. De los 304 participantes (58’2% mujeres, edad media 52 años), 210 (69’1%) se clasificaron como que padecían SPC, en una mediana de 26 meses tras la infección por el SARS-CoV-2.

Las personas con SPC presentaron, de forma significativa, alteraciones depresivas y ansiosas con más frecuencia. El SPC se asoció, también de forma significativa e independiente, con niveles mayores de depresión, estrés post traumático y astenia, así como peor CVRS física y mental, en una mediana de 9 meses, así como de 26 meses tras la infección por el SARS-CoV-2. Un mayor número de síntomas agudos y un diagnóstico previo de depresión se asociaron independientemente con peor salud mental y CVRS. Aunque el estrés post traumático y los aspectos mentales de la CVRS mejoraron a los 9 meses y 26 meses tras el comienzo de la infección, la tendencia depresiva, la astenia y los aspectos físicos de la CVRS se mantuvieron estables en ambos grupos, aquellos con y sin SPC. Los autores concluyen que el SPC, en personas no hospitalizadas tras la infección por el SARS-CoV-2 infección, se asocia frecuentemente con deterioro a largo plazo de la salud mental y algunos resultados incluidos en el concepto de CVRS.

Comentarios

Una proporción importante de sujetos infectados por el SARS-CoV-2, variable en función de los criterios que se utilicen para clasificar a los pacientes (población estudiada, diseño del estudio), refieren síntomas persistentes, tales como astenia, disnea, problemas cognitivos, durante semanas o meses tras el episodio agudo, pero se dispone de poca información sobre la CVRS y la salud mental en sujetos no hospitalizados con el SPC. Dado que la mayoría de los sujetos infectados no son hospitalizados, este estudio puede estar mostrando la verdadera importancia del problema de CVRS en esta situación y los requerimientos de atención sanitaria que puede necesitar este segmento de la población.

VACUNAS FRENTE A LA COVID-19 Y EFECTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS: UNA RED VACUNAL DE DATOS MULTINACIONAL (GVDN) DE UNA COHORTE DE 99 MILLONES DE INDIVIDUOS VACUNADOS

Faksova K, Walsh D, Jiang Y, et al. *Vaccine* 2024;42:2200-11.

El proyecto “The Global COVID Vaccine Safety (GCoVS) Project”, establecido en 2021 bajo la “multinational Global Vaccine Data Network™ (GVDN®)”, proporciona una evaluación integral sobre seguridad vacunal. Este estudio ayuda a evaluar el riesgo de 13 efectos adversos de especial interés (EAEI), incluyendo procesos neurológicos, hematológicos y cardiovasculares, tras la vacunación frente a la COVID-19 en 10 lugares a través de 8 países (Europa, América del norte, América del sur y Oceanía). Utilizando un protocolo común, este estudio observacional de una cohorte, comparó las tasas observadas con las esperadas de los resul-

tados de 13 EAEI seleccionados a través de diferentes órganos y sistemas, neurológico, hematológico y cardíaco. Las tasas esperadas se obtuvieron de los lugares participantes, utilizando datos sanitarios pre-Covid-19 (2015-2019), estratificados por edad y sexo. Los datos observados fueron recabados de los mismos registros de atención sanitaria desde el inicio del programa de vacunación frente a la Covid-19. Los AESI que ocurrieron hasta 42 días tras la vacunación con las vacunas mRNA (BNT162b2 y mRNA-1273) y de vector-adenovirus (ChAdOx1) se incluyeron en el análisis primario. Los riesgos se midieron utilizando los cocientes de observados frente a esperados (OE), con sus intervalos de confianza al 95%. Se consideraron señales de potencial seguridad aquellos con el límite del IC al 95% (LBCI) superiores de 1.5. Se incluyeron 99.068.901 de individuos vacunados. En total, 183.559.462 de dosis de BNT162b2, 36.178.442 de dosis de mRNA-1273, y 23.093.399 de dosis de ChAdOx1, fueron administradas en los lugares participantes durante el periodo del estudio. Los periodos de riesgo a continuación de los periodos de vacunación programados contribuyeron a 23.168.335 años-persona de seguimiento. Los cocientes OE con LBCI > 1.5 se observaron en el síndrome de Guillain Barre (2'49, IC95%: 2'15, 2'87) y la trombosis de senos venosos cerebrales (3'23, IC95%:2'51, 4'09) tras la primera dosis de la vacuna ChAdOx1. La encefalomiелitis diseminada aguda mostró un cociente OE de 3'78 (IC95%:1'52, 7'78) tras la primera dosis de la vacuna mRNA-1273. El cociente OE para la miocarditis y pericarditis tras las vacunas BNT162b2, mRNA-1273 y ChAdOx1, tuvieron un aumento significativo del LBCI > 1.5. Los autores concluyen que este análisis multicéntrico confirma los aspectos de seguridad establecidos con anterioridad para la miocarditis, pericarditis, síndrome de Guillain-Barré y la trombosis de los senos

venosos cerebrales; otros problemas potenciales de seguridad que se han detectado quedan por asegurarse.

Comentarios

En este estudio se han confirmado algunas asociaciones entre las vacunas que se emplean para prevenir la infección por el SARS-CoV-2 y el desarrollo de EAEI. El tamaño muestral es extraordinario, lo que permite detectar EAEI muy poco frecuentes. El estadístico O/E, en un contexto multinacional, permite gran potencia estadística y apoya la generalizabilidad. Aunque los datos obtenidos de lugares tan diversos pueden suponer heterogeneidad, influencias de factores confundentes y diferencias en las estrategias de vacunación, las ventajas de este diseño deben sobrepasar sus inconvenientes. Como comentan los autores, se necesita llevar a cabo estudios de asociación específicos para cada una de las entidades, aplicando metodologías como las series de casos autocontrolados.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO AUTOINMUNES Y AUTOINFLAMATORIAS TRAS LA COVID-19

Lim SH, Ju HJ, Han JH, et al. *JAMA Netw Open* 2023;6(10):e2336120

Los autores de esta publicación investigaron la incidencia y factores de riesgo implicados en el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo de tipo autoinmune o autoinflamatorio. Se trata de un estudio de base poblacional retrospectivo llevado a cabo entre octubre del 2.020 y diciembre del 2.021. Se utilizaron datos nacionales de la cohorte “Korea Disease Control and Prevention Agency COVID-19 National Health Insurance Service”, incluyendo individuos que habían sido diagnosticados de COVID-19 mediante PCR y un grupo control sin evidencia de COVID-19 identifi-

cado desde el “National Health Insurance Service of Korea cohort”. El análisis de los datos se desarrolló entre septiembre de 2022 y agosto de 2023. El resultado principal del estudio fue la incidencia y riesgo de procesos autoinmunes o autoinflamatorios tras la Covid-19. Mediante ponderación de probabilidad inversa, se equilibraron los efectos de 32 covariables, incluidas características sociodemográficas, status socioeconómico, estilos de vida y comorbilidades. Las comparaciones entre los grupos se analizaron mediante el análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron 354.527 sujetos con COVID-19 (edad, 52.24±15.55 años; 179.041 mujeres [50.50%]) y 6.134. 940 controles (edad, 52.05±15.63 años; 3.074 573 mujeres [50.12%]). El riesgo de alopecia areata (HRa, 1.12; IC95%CI, 1'05-1'19), alopecia universal (HRa, 1'74; IC95%, 1'39-2'17), vasculitis ANCA (HRa, 2'76; IC95%, 1'64-4'65), enfermedad de Crohn (aHR, 1.68; 95%CI, 1.31-2.15), y sarcoidosis (HRa, 1'59; IC95%, 1'00-2'52) fueron más frecuentes en el grupo de Covid-19. El riesgo de alopecia universal, psoriasis, vitíligo, vasculitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfermedad de Still del adulto, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante y sarcoidosis se asociaron con la gravedad de la Covid-19. Los autores concluyen del estudio de esta cohorte retrospectiva que la Covid-19 estaba asociada de forma sustancial con el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, indicando que el manejo a largo plazo de los pacientes con Covid-19 debe incluir la evaluación de estas enfermedades.

Comentarios

En la literatura hay mucha información sobre la presentación de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias tras la Covid-19. Este estudio trata de aclarar aspectos relativos a su frecuencia (incidencia) y los factores de riesgo implicados.

Concluyen los autores en la necesidad de seguir a los pacientes que han presentado una infección por el SARS-CoV-2 para verificar el posible desarrollo de alguna de ellas como secuela posterior. No obstante, los valores del estudio, los mismos autores plantean algunas limitaciones sobre los resultados obtenidos. Solo está representada un área geográfica, con sus características étnicas correspondientes, y los sujetos son principalmente adultos, lo que no permite generalizar la información. El análisis ponderado por la inversa de la probabilidad consigue medidas del efecto ajustadas, pero esta solución no garantiza la ausencia de efecto por factores confundentes. Quien no se haya he-

cho la PCR puede haber sido clasificado en el grupo sin Covid-19, pero podría haber tenido la infección. A pesar del gran tamaño muestral, algunas enfermedades incluyeron pocos casos incidentes, lo que supone imprecisión en los resultados. La falta de información sobre otros aspectos, por ejemplo, genéticos, no discrimina bien otros factores determinantes de susceptibilidad a la enfermedad autoinmune o autoinflamatoria. Una mortalidad precoz puede haber actuado como un factor competidor que enmascare el desarrollo de las enfermedades. Por último, el periodo de seguimiento puede haber sido demasiado corto como para que el paciente desarrollara estos procesos.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

UN PANORAMA ACTUAL SOBRE MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS Y POR CAUSAS ESPECIFICAS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Choi SR, Shin A, Ha YJ, et al. Br J Dermatol. 2024 Feb 6;ljae051. doi: 10.1093/bjd/ljae051. Epub ahead of print. PMID: 38320213.

La tasa de mortalidad reportada en la enfermedad de Behçet (EB) es de un 4% en 10 años y suele relacionarse con las manifestaciones vasculares, neurológicas y gastrointestinales. Un estudio poblacional del

Reino Unido comunicó que los pacientes con EB tienen un 40% más de riesgo de morir frente a la población general de la misma edad y sexo. Ningún estudio, sin embargo, ha evaluado a gran escala y de forma integral el riesgo de muerte por causa específica utilizando la población general como referencia. Este es el argumento que esgrimen los autores de este trabajo para analizar el riesgo de muerte por todas las causas y por causas específicas en pacientes con EB en comparación con la población general. Lo hace mediante un estudio de cohortes basado en el Servicio

Nacional de Seguro Médico de Corea (KNHIS) y el registro nacional de mortalidad del país para el periodo 2002-2020. Utilizan el modelo CIE-10 para identificar las causas de muerte y los códigos ICD-10 del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. para las causas específicas de muerte. Compara el riesgo de muerte entre pacientes con EB y controles utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox, calculando los índices de riesgo (HR) emparejados por edad y sexo e intervalos de confianza (IC) del 95%.

Incluyó un total de 24.669 pacientes con EB y 98.676 controles, emparejados por edad y sexo. La edad media al diagnóstico fue de $40,5 \pm 12,9$ años, y el 34% eran varones. La tasa de incidencia de muerte por 100 personas-año fue significativamente superior en el grupo con EB frente al grupo control, con un HR de 1,28 (IC 95 %: 1,20-1,38) durante el periodo promedio de seguimiento de 11,9 años. El riesgo de mortalidad fue mayor en el primer año después del diagnóstico, con un HR de 2,66 (IC 95% 2,09-3,40).

Las principales causas de muerte en ambos grupos fueron el cáncer, seguido de las enfermedades cardiovasculares, los accidentes, las enfermedades respiratorias y las gastrointestinales cuando se aplicaba el CIE-10, pero los pacientes con EB murieron con mayor frecuencia por causa cardiovascular, respiratoria, neurológica y genitourinaria que los controles. Con el ICD-10, de nuevo se identificó el cáncer como la principal causa de muerte en ambos grupos, pero solo la enfermedad cardíaca resultó superior en el grupo de EB frente al control (HR 1,33, IC 95% 1,06-1,68). Cuando se hizo el análisis de subgrupos estratificados por edad y sexo, se comprobó un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes más jóvenes (< 50 años) y de mortalidad gastrointestinal en mujeres.

La conclusión fue que la mortalidad por todas las causas es 1,28 veces mayor en los pacientes con EB en comparación con la pobla-

ción general, y el primer año después del diagnóstico es el período de más riesgo. Los pacientes más jóvenes son particularmente más susceptibles de morir por enfermedades cardiovasculares, y las mujeres lo son para las enfermedades gastrointestinales.

Comentarios

Más allá de los datos de mortalidad estratificada por edad que teníamos sobre la EB, este trabajo ofrece una visión panorámica de lo que ocurre a largo plazo con estos pacientes, cuáles son sus causas específicas de muerte y en qué medida pueden ser atribuidas a la enfermedad. Lo hace tomando a la población general como referencia, a través de un registro que tiene la gran virtud de ser uniforme, de tener un tamaño muestral grande y de considerar un periodo de seguimiento largo, con el valor añadido que esto supone para interpretar los resultados. Se sugiere el papel de la carga de enfermedad y el daño crónico en los resultados, pero sería interesante averiguar la implicación de los inmunosupresores sobre la mortalidad. Son resultados que podrían ayudar a predecir riesgos potenciales y a decidir tratamiento temprano especialmente en los subgrupos de mayor riesgo.

RECOMENDACIONES DE LA SER PARA LA ENFERMEDAD DE BEHCET REFRACTARIA, RECURRENTE O GRAVE DE INICIO

Moriano Morales C, Graña Gil J, Brito García N, et al. Reumatol Clin (Engl Ed). 2024 Apr;20(4):204-217.

En 2018, la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) publicó la actualización de sus recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad de Behçet (EB) basadas en evidencias científicas disponibles hasta el año 2016. Además de los muchos años que

han transcurrido, estas guías ofrecían unas recomendaciones muy limitadas en lo que a casos complejos y refractarios se refiere y no planteaban líneas de tratamiento teniendo en cuenta los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad. Partiendo de esta premisa, un grupo de trabajo multidisciplinar promovido por la Sociedad Española de Reumatología (SER), elaboró este documento de consenso de expertos basado en la evidencia científica disponible, con recomendaciones específicas que guíen el manejo de los fenotipos clínicos más frecuentes de la EB refractaria o recidivante, facilitando la toma de decisiones. Jerarquizan las decisiones según el grado y calidad de la evidencia en “fuerte a favor” (F), “débil a favor” (D) o “de buena práctica clínica” (BPC).

Para el **fenotipo ocular refractario o recidivante**, nos remiten al documento elaborado por un grupo de reumatólogos y oftalmólogos coordinados por la SER para las uveítis inmunomediadas publicado en 2022, cuyas recomendaciones para pacientes refractarios figuran en su anexo 1 (<https://www.ser.es/recomendaciones-ser-sobre-tratamiento-de-la-uveitis/>)

En el **fenotipo mucocutáneo y articular refractario o recidivante** recomiendan apremilast (F) en base a los resultados del ensayo RELIEF para las úlceras orales, pero advierten que, a pesar de figurar esta indicación en ficha técnica, no tiene precio de reembolso en nuestro país. Como alternativa, especialmente en pacientes con afectación articular, sugieren usar anti-TNF α , adalimumab o infliximab, basándose en estudios observacionales (D), seguido de anti-IL 12/23 o anti-IL 17, y de anti-IL1 (BPC), con la sugerencia de no usar tocilizumab (BPC) por series de casos con mal resultado.

En el **fenotipo vascular refractario o recidivante** sugieren el uso de anti-TNF α , preferentemente infliximab (F), al igual que en los casos **graves de debut** (BPC), en base a series de casos, con la

alternativa de tocilizumab (BPC), por alguna serie corta favorable. Mencionan que los inhibidores de la YAK podrían tener un papel en casos desesperados en base a un estudio piloto reciente. Además de la inmunosupresión, recomiendan usar antiagregación en la trombosis arterial (BPC), y anticoagulación en la venosa, sugiriendo aquí, seguir las guías de práctica clínica general de la enfermedad tromboembólica venosa (BPC), reevaluando anualmente y manteniendo mientras la enfermedad siga activa.

En el **fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario o recurrente** se sugiere el uso de anti-TNF α , adalimumab o infliximab, en base a estudios observacionales

(F). Frente a EULAR 2018, que no ofrecía alternativas, aquí se menciona la opción de tocilizumab seguido de rituximab, a pesar de la escasa evidencia disponible para ambos (BPC).

Finalmente, para el **fenotipo gastrointestinal refractario o recidivante** se recomiendan los anti-TNF α , preferentemente adalimumab o infliximab (F), en base a metanálisis de estudios observacionales, y en consonancia con lo que decía la guía de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología 2020 y la EULAR 2018. Sugieren, además, usarlos en casos **graves de inicio** (BPC). El tofacitinib es una alternativa a individualizar (BPC), basada en datos observacionales.

Comentarios

Este documento propone una estrategia terapéutica en la EB adaptada a la situación particular del paciente, según su fenotipo clínico y gravedad, ofreciéndonos opciones escalonadas para casos refractarios a terapias convencionales y también para los casos graves de inicio. Complementa algunas lagunas que había en las recomendaciones EULAR 2018 con una metodología rigurosa, incluyendo, además, las novedades publicadas desde 2016, que no son pocas. (Acceso libre a la versión pdf con algoritmos terapéuticos a través de la página de la SER: <https://www.ser.es/recomendaciones-ser-sobre-tratamiento-del-sindrome-de-behcet/>).

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo
Muñoz
Medina¹



Javier
de la Hera
Fernández²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

LA INESPERADA NOCARDIOSIS

Ma J, Luan YZ et al. *Int J Rheum Dis*. 2023 Nov; 26(11):2347-2350. doi: 10.1111/1756-185X.14796

Los autores nos presentan 3 casos clínicos de infección por *Nocardia* todos ellos en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (IS) y con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con el objetivo de recordar y estudiar los principales factores de riesgo

para padecerla, ver las formas de presentación principales y cómo llegar al diagnóstico lo más precoz posible para optimizar así el pronóstico, evitar su diseminación hematogena y la afectación de los diferentes órganos vitales, lo que conlleva un tratamiento más agresivo, mantenido y con mayores efectos secundarios.

El primer caso se trata de un paciente con LES en tratamiento con prednisona y tacrolimus durante más de un año que previamente había recibido ciclofosfamida in-

travenosa, con desarrollo de una forma de nocardiosis diseminada clásica cutánea, pulmonar y de sistema nervioso central (SNC).

El segundo caso, un paciente afecto de un síndrome antisintetasa con corticoterapia crónica y micofenolato que desarrolla una forma localizada cutánea.

Y un tercer paciente con un solapamiento de artritis reumatoide con espondiloartropatía inflamatoria en tratamiento con metotrexato sin corticoides al momento del diagnóstico pero habiendo recibido

también previamente tratamiento con Etanercept y Adalimumab, que presenta una forma pulmonar de Nocardiosis.

Son todos ellos pacientes en tratamiento IS de larga data con una media de 9 años de duración del mismo antes del desarrollo de la infección.

Destacar siempre en todos los casos el tiempo de demora al diagnóstico desde el desarrollo de los primeros síntomas de infección, con una media de 2-3 meses. Todos presentaron fiebre, los casos con afectación pulmonar, tos y expectoración; y los cutáneos, celulitis con abscesos cutáneos finalmente. Siendo las manifestaciones neurológicas poco expresivas sin apenas datos de organicidad (cefalea menor).

A nivel de los parámetros de laboratorio todos los pacientes elevaron PCR siendo por contrario la procalcitonina normal en todos ellos. Dos de los pacientes tenían linfopenia y uno de ellos niveles bajos de Inmunoglobulina G.

Las pruebas de imagen fueron claves para intensificar el proceso diagnóstico tanto el TAC torácico como la RMN cerebral.

Y en cuanto a la microbiología, vital para la confirmación del cuadro, se logró el diagnóstico en el 100% de los casos que se obtuvo contenido purulento de las lesiones cutáneas abscesificadas y en el 100% de los casos que se utilizaron en el lavado broncoalveolar (BAL) técnicas de secuenciación genética para las diferentes especies de *Nocardia* (mNGS). En la visión directa del esputo en el GRAM se llegó al diagnóstico en el 50% de los casos sin embargo tanto los cultivos de esputo como de sangre fueron negativos en el 100% de los casos.

Los pacientes se trataron con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) en todos los casos y en uno de ellos se asoció linezolid. Uno de los casos recidivó a nivel pulmonar y precisó asociar levofloxacino junto con amikacina.

Los autores resaltan que se tratan de pacientes con una alta carga de inmunosupresión no tanto

por las dosis utilizadas sino por el tiempo de evolución de la misma y, una vez más, haciendo hincapié en las dosis de GC pues todos los pacientes que los tomaban tenían dosis de 10 mg/día de mantenimiento.

Un dato importante a monitorizar sería la linfopenia y los niveles bajos de IgG, teniendo un mayor riesgo los pacientes en tratamiento con rituximab y abatacept. Nos aporta así más datos la monitorización de la inmunidad celular y humoral que otros parámetros clásicos de las infecciones como la procalcitonina.

El principal mecanismo de contagio es la vía inhalada o por inoculación directa a través de la piel. Posteriormente, si no se llega al diagnóstico y dependiendo del grado de inmunosupresión se disemina vía hematogena pudiendo afectar a cualquier órgano teniendo especial predilección por el SNC. Incluso en estas formas de presentación al principio puede ser difícil el diagnóstico por confundirse con otras infecciones más comunes como las estafilocócicas o estreptocócicas a nivel cutáneo: úlceras, abscesos y celulitis. A nivel pulmonar las imágenes del TAC también pueden llegar a ser desde totalmente inespecíficas a de más alta sospecha: vidrio deslustrado, infiltrados parcheados, nódulos y nódulos cavitados. Y finalmente a nivel cerebral son indistinguibles de los abscesos producidos por otras bacterias e incluso pueden simular lesiones tumorales o metastásicas.

Por lo tanto, es imprescindible el hallazgo microbiológico destacando la visión directa en el GRAM de los diferentes líquidos: pus, esputo y BAL; detectando bacilos Gram positivos filamentosos.

Se trata de un microorganismo de crecimiento muy lento de ahí la baja rentabilidad de los cultivos, precisando los hemocultivos de hasta 5-21 días para positivizarlos. Por ello se recomienda realizar técnicas de secuenciación genética específicas para *Nocardia*

(mNGS) en el BAL para los pacientes sin aislamiento microbiológico que no evolucionan correctamente con los tratamientos habituales empíricos.

Recuerdan los autores, como bien sabemos, siempre realizar en todos nuestros pacientes una RMN cerebral aún en ausencia de síntomas neurológicos, debido a lo paucisintomática que puede llegar a ser la infección del SNC.

Finalmente, se considera TMP-SMZ el tratamiento de elección siempre y cuando no haya resistencias o nos enfrentemos a una infección diseminada grave que lo combinaremos con Linezolid, quinolonas, imipenem, cefalosporinas de 3ª generación o aminoglucósidos según foco, inmunidad y antibiograma. Manteniéndolo en inmunodeprimidos durante 6-12 meses y si hay afectación del SNC al menos 1 año.

Comentarios

Nos enfrentamos ante una infección donde el tiempo juega en nuestra contra. Se suman las dificultades diagnósticas a nivel microbiológico, la baja sospecha por su baja frecuencia y que a mayor demora mayor riesgo de diseminación, recurrencias y el consecuente aún mayor aumento de la morbimortalidad (tratamientos no específicos, insuficientes, repetidos, ingresos, reingresos...).

Por ello, podríamos lanzar unas "red flags" que nos ayudaran a acortar esa demora diagnóstica y mejorar el pronóstico de una infección con altas tasas de morbimortalidad. El 60% de las infecciones se producen en pacientes inmunodeprimidos siendo pacientes con larga duración de la IS y, hablamos de años, siendo hasta la fecha las dosis elevadas de GC el principal factor de riesgo; no olvidar los pacientes que hayan recibido biológicos como Rituximab y antiTNF. Hallazgos de laboratorio de inmunodeficiencia celular (linfopenia) y humoral (déficit de IgG). Pacientes con fiebre, foco infeccioso cutáneo y/o pulmonar sin aislamientos mi-

crobiológicos por los medios habituales y con recidiva de las infecciones después de un tratamiento antibiótico empírico dirigido y con procalcitoninas normales. Siempre obtener muestras para visión directa, informar a microbiología de la sospecha, valorar técnicas de secuenciación génica y saber que los hemocultivos son de muy lento crecimiento. Hacer una identificación de la diferentes especies también es importante pues su virulencia y capacidad de diseminación varía al igual que su espectro de resistencias como sucede con *Nocardia farcinica*.

Por último, reflejar la utilidad en nuestros días del PET-TAC para identificar los diferentes focos metastásicos posibles en el caso de un cuadro grave de Nocardiosis diseminada tanto para el diagnóstico como para el control evolutivo y respuesta al tratamiento de la infección.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: APLICACIONES EMERGENTES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Yang R, Chen Z et al. *J Autoimmun* 2023 Dec141.doi:10.1016/j.jaut.2023.103038

En la patogénesis de las enfermedades autoinmunes (EA) se ha implicado diferentes precursores, siendo la susceptibilidad genética uno de los reconocidos, pero no deja de ser imprescindible tener presente la contribución de factores ambientales.

En este sentido el microbioma intestinal, que se concibe como un gran “órgano invisible” implicado en deterioro de la barrera intestinal, el mimetismo molecular, las alteraciones de los metabolitos microbianos y la disfunción inmune, desempeña un papel crucial en el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes, si bien los mecanismos

que sustentan la interacción entre el microbioma intestinal y el huésped no se comprenden completamente en estos pacientes.

De cualquier forma, tienen interés creciente los potenciales tratamientos para las EA basados en la microbiota como son los prebióticos y los probióticos así como las intervenciones dietéticas. Pero si en algo se ha mostrado un mayor desarrollo es en el trasplante de microbiota fecal (FMT) cuyo objetivo es la restauración de la composición alterada de la microbiota intestinal, reconstruir el micro ecosistema intestinal y mediar en las respuestas inmunes innatas y adaptativas para lograr un efecto terapéutico.

En el artículo se procede a una descripción del procedimiento general de FMT y se sugiere un enfoque terapéutico en EA.

Inicialmente se describe el FMT como un enfoque terapéutico mediante el cual la microbiota funcional de las heces del donante se trasplanta al tracto gastrointestinal de los pacientes para alterar y remodelar su microbioma intestinal. Se comentan datos de historia, esquemáticamente su realización, con la selección de donantes, preparación de la muestra y del donante y resto de metodología, así como los demostrados efectos terapéuticos sobre todo en el marco de la infección por clostridiodes difficile.

Se valora cual podría ser el mecanismo de acción en el tratamiento de EA, tanto en aquellas con microbiota alterada reconocida, como en otras situaciones y por qué. Sugiere la aplicabilidad clínica que podría tener en enfermedad inflamatoria intestinal, en la DM tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, LES y otras.

Se presenta una tabla de resumen de ensayos clínicos publicados sobre FMT para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, con el procedimiento realizado, la indicación e incluso el resultado final tanto de eficacia como las complicaciones posibles

Se reconoce que hay muchas limitaciones y que aún no hay un acuerdo claro de actuación dada los diferentes aspectos por consensuar como son la selección de donante adecuado, la educación posterior del receptor, la clarificación de efectos no controlados por material componente fecal incierto, la necesidad de personal capacitado y entrenado para la realización del FMT, etc. La heterogeneidad de los estudios hace difícil extraer resultados claros, es cierto. Como siempre se necesitan trabajos colaborativos y diseñados exprefeso para obtener resultados sobre objetivos claros.

No obstante también relata los avances obtenidos fundamentalmente en torno a la evolución desde el FMT natural hacia el trasplante de microbiota procesada (es decir, el trasplante de microbiota lavada) que puede eliminar metabolitos proinflamatorios, sustancias fecales, parásitos y hongos mediante microfiltración, lo que se cree que es superior al FMT natural, en cuanto a seguridad, calidad y precisión. Y también se están desarrollando terapias FMT dirigidas que utilizan bacterias, fagos y postbióticos modificados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. A medida que avanzan los métodos de FMT, con los “consorcios microbianos” definidos se consideran cada vez más como alternativas prometedoras al FMT convencional. Esto se debe en gran medida a que estos consorcios seleccionados permiten al profesional controlar con precisión la seguridad, eficacia y replicabilidad del trasplante de microbiota.

Comentarios

¿Por qué he elegido el artículo? Hemos tenido reciente experiencia en la realización de FMT en nuestra unidad y si bien lo más laborioso ha sido la preparación de la muestra en capsulas, se ha realizado en un Hospital de referencia con un procedimiento muy bien definido. Si a ello se le aplica una sistemática selección del donante por características que pueden ser mejor definidas

en un futuro, es un tratamiento que podría ser mucho más extendido en un futuro próximo.

Ello me lleva a pensar que como en otras enfermedades crónicas, cualquier herramienta que pongamos a disposición del profesional para utilizarla y sobre todo para el paciente beneficiarse, es un reto satisfactorio al que enfrentarse.

Me ha gustado la tabla que presenta el artículo como resumen de los trabajos presentados de FMT en EA que resume lo que hasta la fecha se conoce y de lo que se pueden extraer conclusiones, bien referenciado y brevemente descrito.

Y las conclusiones son del mismo modo un reto de trabajo:

- Conocer mejor
- los mecanismos específicos de la enfermedad
 - de alteración del microbioma intestinal,
 - la recuperación inducida por el FMT y el injerto y la dinámica microbiana.

Se necesita más evidencia clínica para desarrollar un protocolo de FMT óptimo, que es crucial

para promover terapias de FMT basadas en evidencia y orientadas a mejorar los resultados de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Finalmente, la aplicación del concepto de medicina de precisión al FMT es una perspectiva atractiva. El FMT que utiliza bacterias específicas, bacteriófagos y/o bacterias modificadas para desarrollar consorcios simbióticos precisos puede ser un enfoque novedoso para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

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.

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y, AHORA... EL MACRÓFAGO

(Zuo Y, Li, Gao M. et al. Novel insights and new therapeutic potentials for macrophages in pulmonary hypertension. *Respir Res* 2024; 25:147-64. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02772-8>).

Se trata de una extensa y detallada revisión de la literatura actual acerca del origen y del papel de los macrófagos pulmonares en la patogénesis de la hipertensión pulmonar (HP) y de su respuesta a los desencadenantes del proceso, realizado por miembros del Departamento de Cirugía Torácica del Hospital de la Universidad de Wuhan (China).

Dos fenotipos principales diferentes de macrófagos, los macrófagos M1 activados clásicamente, y los macrófagos M2 activados alternativamente, están involucrados en los procesos inflamatorios relacionados con la HP. Los avances recientes sugieren que estas células coordinan las interacciones entre diferentes mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios y determinados componentes celulares, como las células del músculo liso y los fibroblastos. En esta revisión se discuten las interacciones entre macrófagos, citoquinas y fibroblastos adventiciales vasculares en la HP, así como, alternativamente, los posibles beneficios terapéuticos que pueden ejercer sobre ella.

Muy resumidamente, cuando se exponen a desencadenantes de la HP, los macrófagos se reclutan y luego se diferencian en distintos fenotipos y en momentos específicos, lo que induce la inflamación perivascular, la disfunción endotelial y la consiguiente remodelación vascular. Los macrófagos participan en muchas características típicas de la HP, como la proliferación de células del músculo liso y la activación de fibroblastos, que son esenciales para su desarrollo. Los macrófagos M1 y M2 intervienen de forma distinta en las diferentes etapas en la patogénesis de la HP. Los M1 promueven la inflamación, mientras que los M2 tienen funciones antiinflamatorias y regulan la reparación de tejidos. Los me-

diadores solubles relacionados con la inflamación están estrechamente relacionados con estas alteraciones. No obstante, paradójicamente, los macrófagos M2 se consideran promotores de la HP avanzada, en la mayoría de los estudios, debido a su función de cicatrización de heridas, y los macrófagos M1 desempeñan funciones protectoras en la HP en circunstancias específicas. Origen, diferenciación, relación con agentes desencadenantes, así como las complejas interrelaciones moleculares y genéticas de los macrófagos son extensamente analizados en este trabajo con el apoyo de gráficos y tablas muy ilustrativos y con la aportación de una extensa bibliografía. Se hace especial hincapié en la valoración de numerosos estudios preclínicos en los que se informa acerca de varios objetivos nuevos de actuación sobre estas células. Estas nuevas dianas terapéuticas, genéticas o farmacológicas, se han estudiado hasta ahora sólo en modelos de experimentación animal (que mencionan y analizan los autores extensamente) y deben probarse en futuras investigaciones antes de que los veamos introducidos en la práctica clínica. A la luz de estas investigaciones, los macrófagos se reconocen como objetivos terapéuticos muy especiales, como candidatos para el tratamiento de la HP debido a su importante papel en su patogénesis, lo que sugiere una nueva estrategia muy diferente de la que llevan a cabo los agentes de uso común actuales

Comentarios

Como indican los autores, identificar el papel fundamental de los macrófagos en la HP contribuirá a una comprensión integral de esta anomalía fisiopatológica y puede proporcionar nuevas estrategias, para el tratamiento de la HP, consistentes en su prevención e incluso en la posibilidad revertir su progresión (lo que va más allá de los efectos de las terapias actuales cuyo papel consiste más bien en retrasar el avance de la enfermedad) ya que actuarían concretamente en el núcleo del desarrollo del proceso.

Libre acceso a este trabajo en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-024-02772-8>

ANÁLISIS COMPERA: ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CONECTIVOPATÍAS

Distler O, Ofner C, Huscher D, et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology* (Oxford) 2024 Apr 2;63(4):1139-1146.- doi: 10.1093/rheumatology/kead360.

En este trabajo observacional, no aleatorizado y multicéntrico (realizado por investigadores pertenecientes a 32 instituciones europeas) se analizan las estrategias de tratamiento y la supervivencia en 607 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), recién diagnosticada (en los últimos seis meses), asociada con enfermedad del tejido conectivo (ETC): esclerosis sistémica (EscS), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), conectivopatía indiferenciada (CID) y otras, tales como síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide (AR), miopatía inflamatoria idiopática (MII) o conectivopatía de superposición (CS). Todos ellos incluidos en el registro de hipertensión pulmonar COMPERA (procedente de más de 60 centros de HP de 12 países europeos) entre el 1 de enero de 2009 y el 1 de marzo de 2022. La mortalidad por todas las causas se analizó según la ETC subyacente. Para los pacientes con EscS-PAH, también se evaluó la supervivencia según la terapia inicial con antagonistas de los receptores de endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5is) o una combinación de ambas clases

de fármacos. Independientemente de la ETC subyacente, la mayoría de los pacientes recibieron monoterapia inicial; la proporción de los que recibieron terapia inicial combinada osciló entre el 10 y el 27%. El tiempo medio de seguimiento fue de 32, 39, 42, 37 y 42 meses, para EscS, LES, EMTC, CID y otras ETC (siempre asociada a HAP), respectivamente.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años para HAP asociada a EscS (n=390) fue 85%, 59% y 42%; para LES (n=34) fue 97%, 77% y 61%; para EMTC (n=33) fue 97%, 70% y 59%; para CID (n=60) fue 88%, 67% y 52%; y para otras ETC (n= 90) fue 92%, 69% y 55%, respectivamente. Después del ajuste multivariable, la supervivencia de los pacientes con EscS fue significativamente peor en comparación con la de otras enfermedades (P=0,001). El riesgo de mortalidad fue más bajo en pacientes con LES (a pesar de que su situación hemodinámica era peor, al inicio del estudio, que en pacientes con EscS) y en situación intermedia en pacientes con EMTC y con CID. En los pacientes con EscS, las estimaciones de supervivencia fueron significativamente mejores con la terapia inicial combinada de ERA-PDE5i que con la monoterapia inicial bien con ERA o con PDE5i (P=0,016 y P=0,012, respectivamente). Concluyen los autores que la mortalidad sigue siendo alta en pacientes con ETC, especialmente en pacientes con EscS. Pero, para estos últimos, sus resultados sugieren que la supervivencia a largo plazo puede mejorar con la terapia inicial combinada ERA-PDE5i en comparación con la monoterapia inicial.

Comentarios

Consideramos muy interesante este estudio aunque sus conclusiones deben tomarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas que comentan los propios autores. Ciertamente vienen a reforzar con sus argumentos aspectos ya conocidos sobre las características evolutivas y respuestas al tratamiento, comunes y diferenciales, entre los distintos grupos y aconseja, una vez,

más la superioridad del tratamiento combinado desde las fases iniciales del diagnóstico coincidiendo con las recomendaciones de las guías más actuales.

Acceso directo al artículo en;

<https://academic.oup.com/rheumatology/article/63/4/1139/7225847>

SARCOIDOSIS E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Israël-Biet D, Pastré J, Nunes H.

Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2024;13:2054-44.-doi: 10.3390/jcm13072054.

Interesante, extenso y completo artículo de revisión sobre las distintas modalidades de hipertensión pulmonar (HP) que pueden asociarse a sarcoidosis, elaborado por investigadores de los Hospitales Georges Pompidou y Avienne, y las Universidades Paris Cité y Sorbonne Paris Nord (París, Francia).

La HP asociada a sarcoidosis (HPAS) es una complicación muy grave de esta compleja enfermedad granulomatosa, que condiciona en gran medida su morbilidad y es uno de sus predictores más fuertes de mortalidad. No se conoce con precisión su prevalencia, sea calculado que oscila entre 3 al 73% de los pacientes con sarcoidosis, en las distintas series (minuciosamente analizadas por los autores de este trabajo); principalmente, aunque no exclusivamente, afecta a aquellos con enfermedad pulmonar fibrótica avanzada. Es crucial definir con gran precisión los mecanismos subyacentes en todos los casos de HPAS (ya que, prácticamente, pueden encuadrarse en diferentes categorías, dentro de la clasificación de la HP de la OMS, aunque, por la complejidad de dichos mecanismos, se adscriben globalmente al grupo 5). La sospecha de HP debe establecerse ante una disnea persistente y desproporcionada a la afectación

sarcoide parenquimatosa, especialmente en los casos con una disminución reciente de la DLCOa niveles $\leq 40\%$, reforzarse con los datos ecocardiográficos y confirmarse con el cateterismo cardíaco derecho. No existen recomendaciones estándar sobre las indicaciones y modalidades del tratamiento. En primer lugar es indispensable precisar el fenotipo de HPAS, ya que las estrategias terapéuticas son muy diferentes de uno a otro caso, para abordar específicamente los mecanismos predominantes que subyacen (muy a menudo combinados) en cada paciente. Los autores incluyen un esquema, sumamente útil, que analiza estas posibles interrelaciones. Concretamente, en la variante de hipertensión arterial pulmonar (HAP), el tratamiento debe individualizarse a partir de la opinión compartida de un equipo multidisciplinario de expertos en sarcoidosis, en HP y, en ocasiones, en trasplante de pulmón. Nuevamente, aquí, los autores proporcionan un esquema de gran utilidad mediante el que establecen

una propuesta de abordaje terapéutico de esta variante de HP basada en los mecanismos y fenotipos implicados. El trabajo dedica su última parte a la revisión de todos los agentes utilizados en el tratamiento y a los resultados (supervivencia y mortalidad) observada con las distintas modalidades terapéuticas.

Comentarios

se trata de una revisión amplia, detallada y muy precisa, con un extenso apoyo bibliográfico e iconográfico que recorre todos los aspectos específicos (epidemiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos) en el terreno de la HPAS y, muy especialmente, en la variante de HAP asociada. Recomendamos vivamente su estudio detenido ya que consideramos que constituye una guía de actuación con una gran utilidad práctica.

El trabajo es de libre acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11012707/pdf/jcm-13-02054.pdf>

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

TROMBOPENIA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: SIN RESPUESTAS CLARAS A SU ORIGEN, A LA PARADOJA DE SU RIESGO PROTROMBÓTICO Y A SU TRATAMIENTO

Los mecanismos de la trombopenia en el síndrome antifosfolípido (SAF) se atribuyen a uno o más de los siguientes mecanismos: 1. Trombopenia inmunomediada por los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), de modo similar a una púrpura trombocitopénica inmune (PTI); en otros casos a un mecanismo etiopatogé-

nico similar al de una púrpura trombótica trombocitopénica (como en el SAF catastrófico); o a trombopenia inducida por heparina. 2. Disminución de la producción de plaquetas en el SAF asociado a síndrome hemofagocítico o a necrosis de médula ósea. 3. Almacenamiento o sequestro esplénico. 4. Pseudotrombopenia inducida por EDTA (con implicación o interferencia de los propios AAF) (*The Significance and Management of Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:14. doi: 10.1007/s11926-014-0494-8*).

La hemorragia relacionada con la trombopenia en el SAF es infrecuente, y los valores que se describen asociados a diátesis hemorrágica son los mismos que los que se refieren en otras entidades clínicas causantes de trombopenia, es decir, 10.000/mm³ para el sangrado espontáneo y 50.000/mm³ al inducido por trauma o cirugía.

En otro sentido, la trombopenia tiene en los pacientes portadores de AAF un efecto paradójico. Así, por ejemplo, en un estudio reciente en 152 pacientes con PTI la tasa de incidencia de eventos trombóticos fue de 3,2/100 pacientes-año en un grupo con AAF y de 0,92/100 pacientes-año en el grupo no portador de AAF, con una estimación del riesgo protrombótico (HR) de 5,94 (IC95% 2,22–15,9; p <0,001) (*Risk of thrombosis associated with antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study of 152 patients. Thromb Res. 2023; 221:7-9. doi: 10.1016/j.thromres.2022.11.008*).

Algunas enfermedades o síndromes en los que se observa trombosis a pesar de existir un recuento bajo de plaquetas, o síndrome de trombosis y trombocitopenia, son los siguientes: trombocitopenia inducida por heparina; hemoglobinuria paroxística nocturna; síndrome antifosfolípido; microangiopatía trombótica y coagulación intravascular diseminada (CID). Se asume que los pacientes con estas patologías presentan trombosis y trombo-

citopenia por consumo asociada a la activación de las plaquetas y del sistema de coagulación (*Int J Mol Sci. 2024;25:4956. doi: 10.3390/ijms25094956. How We Interpret Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome?*)

Se han realizado estudios dirigidos a tratar de establecer una relación patogénica entre trombopenia y trombosis en el SAF. De este modo, los AAF parecen inducir la expresión de glicoproteínas (GP) en la membrana plaquetaria, especialmente GPIIb-IIIa. La activación plaquetaria se produciría después de la unión del complejo anti-b2GPI-b2GPI dimerizado a las GP de la membrana de la superficie de las plaquetas. Previamente se ha descrito que la trombocitopenia en pacientes con AAF se asocia a títulos elevados de anticuerpos frente a GP de las plaquetas GPIb-IX y GPIIb-IIIa (*Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. J Thromb Haemost. 2017;15:1782-7*), lo que llevaría a trombosis por estímulo de la agregación plaquetaria.

Por otro lado, se han descrito autoanticuerpos frente a D4GDI (inhibidor beta de la disociación Rho GDP, ARHGDI) que tendrían un efecto estimulador sobre la activación de las plaquetas y, por lo tanto, contribuirían a la trombocitopenia al aumentar el consumo de plaquetas activadas que circulan libremente en el torrente sanguíneo y explicarían, al menos parcialmente, el estado protrombótico asociado a trombocitopenia de los pacientes con SAF (*Anti-D4GDI antibodies activate platelets in vitro: a possible link with thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Res Ther. 2019 Jul 1;21(1):161. doi: 10.1186/s13075-019-1947-2*).

Aunque los AAF pueden inducir la activación plaquetaria in vitro, estímulos adicionales pueden contribuir a su activación in vivo, entre los que se encuentran las especies reactivas de oxígeno y productos de peroxidación lipídica, que están

elevados en pacientes con SAF. Se especula que estos estímulos pueden inducir apoptosis de megacariocitos y plaquetas, estableciendo un nuevo marco patogénico que podrían involucrar a los radicales libres en la comprensión de la paradoja de la trombocitopenia-trombosis en el SAF (*Rheumatology. 2023;62(6):2070-2075. doi: 10.1093/rheumatology/keac650. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: a free radical perspective*).

Aunque se ha observado en el suero de pacientes con SAF la presencia de anticuerpos anti-PF4 asociados a la trombocitopenia por heparina, su presencia, títulos y efectos in vitro sobre la activación plaquetaria parecen no estar asociados a manifestaciones clínicas de trombosis en pacientes con trombopenia y anticuerpos antifosfolípidos (*Production of anti-PF4 antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients is not affected by COVID-19 vaccination RMD Open. 2022;8(1):e001902. doi:10.1136/rmdopen-2021-001902*).

En otro sentido, se ha tratado de estimar el riesgo protrombótico de los pacientes con trombocitopenia asociada a la presencia de AAF, de modo que un sistema de puntuación denominado Antiphospholipid score (aPLS), con parámetros hematológicos, serológicos (AAF) y de coagulación ponderados, con valores entre 0 y 86, parecen permitir predecir el riesgo protrombótico en pacientes trombopénicos cuando el índice tiene un valor elevado, superior a 30. La complejidad de su cálculo ha hecho, probablemente, que este índice no haya ganado adeptos (*J Thromb Haemost. 2017;15:1782-7. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. doi: 10.1111/jth.13763*).

Para finalizar con el dominio 6 de los criterios de clasificación del SAF EULAR 2023, la trombocitopenia (con un valor de 2 puntos, inferior a los 3 requeridos en los domi-

nios clínicos), una revisión reciente resume los principales argumentos que se debatieron en una sesión acerca de la necesidad o no de anticoagulación y/o antiagregación en pacientes con trombocitopenia y SAF o portadores de AAF, en una reunión que tuvo lugar en la 7ª edición del Congreso Internacional sobre Controversias en Reumatología y Autoinmunidad (CORA), que se organizó en Turín, Italia, el 18 de marzo de 2023 (*Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required? Autoimmunity Reviews*. 2024;23(1):103417. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103417>). Se establecieron cuatro grados de severidad de la trombopenia: pacientes de primer grado 75-100.000/mm³, segundo grado 50-75.000/mm³, tercero 25-50.000/mm³ y cuarto grado < 25.000/mm³; si bien no siempre queda clara la relación entre las recomendaciones y el nivel

de trombopenia, que puede mencionarse como leve, moderada o severa, o bien puede hacerse mención a los cuatro grados de trombopenia. A continuación se resumen las principales conclusiones de dicha reunión:

1. Antiagregantes: se pueden usar salvo trombopenia severa (< 50.000/mm³).
2. Anticoagulación: un paciente con trombosis y trombopenia grado 1 o 2 debería recibir dosis de anticoagulación completa y si la trombopenia no es estable es preferible el uso de heparina a dosis de anticoagulación; en el tercer grado, la dosis de heparina debe ser la mitad, y en el grado 4 se debe evitar el uso de heparina.
3. Hidroxicloroquina: en LES.
4. Corticoides: dosis altas IV como inducción.
5. Ciclofosfamida, MMF, AZA y tacrólimus: sin distinción de la gravedad de la trombopenia.

6. Rituximab: en trombopenia refractaria, ya sea en el contexto o no de un SAF catastrófico (SAFC).
7. Eculizumab: en SAFC.
8. Plasmaféresis: en SAFC.
9. IGIV: primera o segunda línea de tratamiento o en SAFC.
10. Esplenectomía: como segunda línea de tratamiento de la trombopenia.

En todo caso, aunque el tratamiento de la trombopenia del SAF es similar al de la PTI, debe recordarse que en el manejo de la trombopenia en el paciente con AAF está formalmente contraindicado el uso de agonistas de la trombopoyetina como romiplostin y eltrombopag, por el elevado riesgo protrombótico en estos pacientes (*Hematological manifestations of antiphospholipid syndrome: Going beyond thrombosis*. *Blood Rev*. 2023;58(2023):101015. doi: 10.1016/j.blre.2022.101015).

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T: AVANCES EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL RIÑÓN

Longyuan W, Youqin F, Yue H, et al.
Kidney Dis 2024;10:143-152

En este artículo, los autores hacen un repaso del potencial valor de las células CAR-T en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el

riñón. Se resumen los ensayos en tumores renales, así como otras tres enfermedades que afectan al riñón (mieloma múltiple (MM), Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad del VIH (SIDA). En nuestra revisión nos centraremos en la aplicación de las CAR-T en LES.

En primer lugar se hace una introducción que explica el mecanismo de la terapia CAR-T. Se trata de un tipo de inmunoterapia que se mo-

difica genéticamente para que exprese un antígeno específico. Hasta ahora ha habido cuatro generaciones de CAR-T y se espera que este desarrollo continúe en el futuro en vistas de hacer más eficiente y accesible el proceso de elaboración de las CAR-T. Tras el éxito obtenido en tumores hematológicos, se ha estudiado su efecto en tumores sólidos como los renales, así como en enfermedades alteraciones en

células inmunes o disfunción autoinmune como MM, LES o SIDA con buenos resultados.

A pesar de las nuevas terapias para LES dirigidas contra células B, los brotes y recaídas siguen siendo un problema en estos pacientes. Por ello, conseguir una mayor depleción de células B se postula como objetivo para obtener una respuesta más duradera.

Se estudió en ratones el efecto sobre la depleción de células B en anti-CD19 CART-T y se vio una mayor persistencia de la depleción en comparación con terapia con la terapia de anticuerpos. Se observa que esta terapia previene de la patogénesis antes de que aparezcan los síntomas pero también hay beneficios en la progresión.

Tras estos resultados se publicó un estudio que trató a 5 pacientes diagnosticados de LES con afectación renal y glomerulonefritis. Tras la infusión de las células CAR-T se consiguió una profunda depleción de células B con mejoría de los síntomas y seroconversión del anticuerpo anti-DNA. La nefritis remitió en los 5 pacientes y la remisión libre de fármaco se mantuvo incluso después del repunte de células B. La terapia fue bien tolerada. Tres de los pacientes padecieron síndrome de liberación de citoquinas en grado 1.

Comentarios

La aplicación de la tecnología CAR a enfermedades autoinmunes abre nuevas perspectivas como potencial tratamiento de las mismas. Pero se deben tener en cuenta los potenciales riesgos como las infecciones y la inmunodeficiencia mantenida que necesitan ser estudiados en más estudios.

En conclusión, la terapia CAR-T presenta un futuro prometedor para el cáncer renal y otras enfermedades renales. Sin embargo, es necesario abordar desafíos como la identificación de dianas específicas, la infiltración tisular, el microambiente tumoral y la optimización de la terapia CAR-T (combinación con cirugía, radioterapia y agentes dirigidos).

ANTIFIBROTIC TREATMENT ADHERENCE, EFFICACY AND OUTCOMES FOR PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS IN SPAIN: A REAL-WORLD EVIDENCE STUDY

Romero Ortiz A.D, Jiménez-Rodríguez B.M, López-Ramírez C, López-Bauzá A, et al. *BMJ Open Respir Res* 2024;11:e001687.

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo que evaluó pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que iniciaron tratamiento con nintedanib o pirfenidona entre 2015 y 2021. El objetivo del estudio fue conocer las diferencias de persistencia entre ambos fármacos, así como el tiempo hasta la primera reacción adversa y tiempo hasta el fallecimiento con cada fármaco. Otros objetivos fueron conocer la influencia de comorbilidades en la persistencia y otras características que pudieran influir en la discontinuación del tratamiento.

Se incluyeron 227 pacientes, con una media de edad de 69,9 años y un 80,2% de pacientes masculinos. 85 (36,7%) pacientes iniciaron tratamiento con nintedanib y 147 (63,3%) con pirfenidona. En el grupo de pacientes que inició pirfenidona había mayor proporción de comorbilidades y polifarmacia. Se suspendió el tratamiento en el 36,5% y el 19,7% de los pacientes con nintedanib y pirfenidona respectivamente, resultando un HR 0,65 (95% IC 0,46-0,94; p=0,002).

La principal causa de suspensión del tratamiento fueron las reacciones adversas. En un 42,4% de los pacientes con nintedanib y 23,1% con pirfenidona. La reacción adversa más frecuente en ambos grupos fue la toxicidad gastrointestinal, reportándose en el 63,1% de los pacientes que tomaron nintedanib. 15 pacientes con pirfenidona lo suspendieron por fototoxicidad.

La persistencia en ambos grupos fue similar, con 15 (17%) y 41(28%) muertes en los grupos de nintedanib y pirfenidona. Las tasas de mortalidad a los dos años fue de 88,6%

y 85,5% respectivamente (HR 0,89, 95% IC 0,58-1,36 p=0.586).

El análisis multivariable mostró que el sexo femenino, la diarrea y fotosensibilidad son factores independientes asociados con mayor riesgo de discontinuación definitiva de ambos fármacos.

Comentarios

Este estudio que evaluó la eficacia y seguridad de los medicamentos antifibróticos nintedanib y pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en un entorno clínico real indica que la eficacia de ambos fármacos es similar en cuanto a la mortalidad. Pirfenidona presenta un mejor perfil de seguridad, con menor número de abandonos del tratamiento debido a efectos secundarios, principalmente gastrointestinales y fotosensibilidad. Las tasas de abandono en nuestro estudio son mayores que en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) debido a poblaciones de pacientes más heterogéneas en la vida real (edad avanzada, comorbilidades).

A REAL-WORLD STUDY OF ANTIFIBROTIC DRUGS-RELATED ADVERSE EVENTS BASED ON THE UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM AND VIGIACCESS DATABASES

He M, Yang T, Zhou J, Wang R and Li X. *Front. Pharmacol.* 15:1310286

Se trata de un análisis estadístico de los datos obtenidos del Sistema de notificación de efectos adversos de la FDA (FAERS) y de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud VigíAcces desde enero 2015 hasta enero 2023. En él se identifican los efectos adversos (EA) y reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con pirfenidona y nintedanib. Además, se categorizan los EA para cada fármaco y se compara el riesgo de RAM entre ambos.

La base de datos FAERS contenía 55.949 reportes asociados a pirfenidona y 35.884 asociados a nintedanib, datos superiores a los encontrados en VigíAcces (37.187 vs. 23.134). Las notificaciones en hombres fueron superiores a las ocurridas en mujeres en ambos fármacos y en las dos bases de datos: Pirfenidona: 60,09% vs 36,73% en FAERS, 63,36% vs. 33,45% en VigíAcces. Nintedanib: 55,98% vs 38,66% en FAERS y 59,17% vs 34,94% en VigíAcces.

Según FAERS, los pacientes mayores de 65 años tenían más riesgo de presentar EA con un 29,88% para pirfenidona y un 56,65% para nintedanib. VigíAcces tiene datos similares (38,75%; 57,25%), aunque la mitad de notificaciones no tenían información de la edad. Para ambos fármacos, el resultado más grave fue la hospitalización (10.869, 19,43% para pirfenidona y 17.433, 48,58% para nintedanib. Además, se observó que, a lo largo de los años, había una tendencia en ascenso en cuanto a la notificación de EA.

Para pirfenidona se reportaron 150 EAs. Los 5 más repetidos en FAERS fueron fibrosis pulmonar idiopática, test de difusión pulmonar reducido, Capacidad Vital Forzada alterada y quemadura solar. Para nintedanib se registraron 422 EAs. Los 5 más repetidos fueron fibrosis pulmonar idiopática, aumento de la saturación de oxígeno, disminución de tos, consumo de oxígeno y trasplante pulmonar. En VigíAcces los 5 resultados principales para pirfenidona fueron muerte (6.240 pacientes), náuseas (5.013), fatiga (3.760) disminución del apetito (3.733) y diarrea (2.895). Para nintedanib fueron: diarrea (9.676), náuseas (3.770), disminución de peso (2.888), disminución del apetito (2.671) y vómitos (2.302).

En cuanto a la clasificación por órganos, las alteraciones gastrointestinales ocuparon el primer lugar en FAERS tanto para Pirfenidona (30,63%) como para nintedanib (35,88%) en VigíAcces ocuparon el segundo puesto para pirfenidona

(15,75%), precedidas por alteraciones generales y en el lugar de administración (21,17%). Para nintedanib las alteraciones gastrointestinales fueron también las más repetidas (22,77%) seguidas por alteraciones generales y en el lugar de administración (12,59%).

Comentarios

El análisis de los resultados revela que los pacientes varones y mayores de 65 años constituyen una proporción importante de los informes de EA en ambas bases de datos. Esto coincide con estudios previos que identifican la edad avanzada y el sexo masculino como factores de riesgo de FPI. La mayor incidencia en hombres podría deberse a factores como el tabaquismo o la exposición ocupacional. Por lo tanto, es crucial que se realice una monitorización continua al prescribir pirfenidona o nintedanib a varones de edad avanzada, dada su mayor susceptibilidad al desarrollo de EA asociados a ambas terapias.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio



Manuela Moreno Higuera

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

BENRA EN EL TRATAMIENTO DE LAS FORMAS REFRACTARIAS O RECURRENTE DE GEPA NO GRAVE. DONDE DIGO MEPO DIGO BENRA

Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al; MANDARA Study Group. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med. 2024;390(10):911-21.

Benralizumab (BENRA) es un anticuerpo monoclonal humanizado

con alta afinidad y especificidad por la subunidad alfa del receptor de la interleuquina 5 que se expresa en los eosinófilos conduciendo a su apoptosis.

El estudio MANDARA es un ensayo clínico doble ciego multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de BENRA (30 mg) en 70 pacientes comparado con mepolizumab (MEPO) (300 mg) en otros 70 pacientes, administrados vía subcutánea, cada 4 semanas, durante 52 semanas, en pacientes con

GEPA refractarias o recidivantes con el tratamiento convencional.

El objetivo primario fue la remisión, definida como un BVAS de 0 y una dosis de corticoides <5 mg/día a la semana 32 y 48. También se evaluó la remisión por criterios EULAR, con BVAS de 0 y dosis de prednisona <7,5 mg/día. Se definen numerosos objetivos secundarios.

Los pacientes no tenían manifestaciones graves de la GEPA, con sólo 20% de miocardiopatía y 4% de glomerulonefritis, con BVAS me-

dio de 2,1, con sólo el 36% de los pacientes con tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente azatioprina (20%) y micofenolato (9%), no habiendo recibido ninguno rituximab ni ciclofosfamida.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de remisión a la semana 36 y 48 (59% BENRA y 56% MEPO), mostrando no inferioridad, pero tampoco superioridad. Tampoco hubo diferencias significativas en criterios de remisión EULAR a la semana 36 y 48 (79% BENRA y 74% MEPO). El porcentaje de recidivas (30%) y el tiempo hasta la primera recidiva fue similar en ambos grupos. La reducción de los eosinófilos se observó muy precozmente, a la primera semana y se mantuvo durante todo el seguimiento. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos, siendo el más frecuente la infección por coronavirus.

Comentarios

Como era esperable, por los mecanismos de actuación, BENRA no demostró inferioridad pero tampoco superioridad frente a MEPO, haciendo hincapié en el perfil de pacientes que se incluyeron, que no eran tratamientos de entrada y que eran formas no graves.

RITUXIMAB DE RECUERDO EN VASCULITIS ANCA. MEJOR CON LA RECONSTITUCIÓN QUE ESPERAR A POSITIVIZACIÓN DE ANCA

Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, et al. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):351-9..

El objetivo de este estudio denominado MAINTANCAVAS (MAINTenance of ANCA VASculitis study) es comparar dos estrategias de

remisión a largo plazo (36 meses) de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, en remisión, después de haber completado un tratamiento fijo con rituximab (RTX) durante dos años.

Se definieron dos brazos, uno de ellos cuando se recuperaban las células B, definido por un recuento de linfocitos CD20 >10 células/mm³, y otro brazo, cuando se elevaban los títulos de ANCA, definidos como un aumento de 5 veces los niveles de MPO y un nivel mayor de 4 veces los valores de corte; y para PR-3, un aumento de 4 veces los títulos o dos veces el valor de corte.

El grupo que reconstituía CD20 recibía una dosis de un gramo de RTX, y se repetía la medición de CD20 cada tres meses, mientras que los que positivizaban los ANCA, dos dosis de un gramo separados 14 días y, a los 6 meses, si persistían elevados, otra dosis de un gramo.

Entre los 115 pacientes aleatorizados, 53 (46%) eran MPO (+) y 62 (54%) PR-3 al diagnóstico. Los del brazo de CD20 recibieron una media de 3,6 infusiones comparados con 0,5 infusiones en el grupo de los ANCA. Durante el seguimiento, con media de 4,1 años, 5 tuvieron una recidiva en el brazo de los CD20 y 14 en el brazo de los ANCA. No hubo diferencias en los efectos adversos, incluidos infecciones o muerte.

Los autores concluyen que la administración de RTX por recuperación de CD20 resultó en una menor recidiva, con una seguridad similar, salvo mayor riesgo de infección por SARS-COV2 en el grupo de células B.

Comentarios

Está claro que cuanto más RTX mejor para disminuir recurrencias. De cualquier forma los criterios para considerar positivización de los ANCA durante el seguimiento es compleja y no está libre de críticas. La pregunta es ¿hasta cuándo poner RTX?

ASOCIACIÓN ENTRE APARICIÓN DE ANEURISMAS DE AORTA TORÁCICA Y CAPTACIÓN MEDIANTE PET-TC FDG EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Moreel L, Coudyzer W, Boeckxstaens L, et al. Association between vascular 18F-fluorodeoxyglucose uptake at diagnosis and change in aortic dimensions in giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 2023. 176:1321-9. doi: 10.7326/M23-0679.

Los autores, en el primer artículo, ya describieron la relación entre la captación PET-TC FDG al diagnóstico en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y un mayor aumento del diámetro de la aorta torácica ascendente y descendente, en comparación con los pacientes con estudio negativo. Además, durante el seguimiento, los pacientes que desarrollaron AAT, habían tenido una captación positiva en PET-TC FDG al diagnóstico. Sin embargo, no queda claro si la inflamación inicial de la pared aórtica es el único factor determinante en la formación de aneurismas, ya que persiste en un subgrupo de pacientes a pesar de la remisión clínica, pudiendo representar inflamación activa o remodelado vascular. Los autores plantean la hipótesis que la inflamación aórtica latente y resistente a los corticoides contribuye al desarrollo de ATT en pacientes con ACG.

En el segundo artículo, para probar dicha hipótesis, evalúan la asociación entre la captación vascular persistente de FDG durante el seguimiento de pacientes con ACG y el desarrollo de AAT, en un análisis post hoc de la cohorte prospectiva de 106 pacientes, publicada en el primer artículo. Se realizaron PET-TC FDG al diagnóstico (dentro de los tres días tras inicio de corticoides) y durante el seguimiento (a criterio de su médico) y TC anualmente durante un máximo de 10 años. Las exploraciones PET se puntuaron visualmente en tres grados según

la captación FDG: grado 0 (sin captación), 1 (captación mínima pero no despreciable), 2 (captación claramente aumentada) y 3 (captación muy marcada); y en 7 áreas vasculares (aorta torácica y abdominal, subclavia, arterias axilar, carótida, ilíaca y femoral). Se consideró positiva un grado de captación 2-3 en cualquier vaso grande. La aorta se consideró aneurismática con diámetros mayor o igual a: 45 mm ascendente, 40 mm arco aórtico y 35 mm descendente.

Se realizaron 88 exploraciones repetidas PET-TC FDG en 52/106 pacientes incluidos en la cohorte original: cincuenta y cinco (63%) en el momento de una recaída y 33 (38%) durante la remisión. Estos pacientes tuvieron una duración más prolongada de los síntomas hasta el diagnóstico (7 vs 4 semanas), mayor frecuencia de recaída (92% vs 39%), mayor duración de tratamiento (60 vs 24 meses) con una dosis acumulada de corticoides más alta en los dos primeros años (5,3 vs 4,1 g metilprednisolona)

y más frecuentemente con un fármaco ahorrador de corticoides (46 vs 17%), en comparación con los pacientes que no se realizaron PET-TC FDG durante el seguimiento. 9/10 pacientes con un AAT incidental tenían una PET-TC FDG positiva tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, sugiriendo el papel de la inflamación crónica.

Durante la recaída, el 82% de PET-TC FDG fueron positivas en pacientes con AAT incidental frente al 68% de exploraciones en pacientes sin AAT, y durante la remisión, un 67% frente al 27%, respectivamente. Dado que la mayoría de exploraciones se realizaron en el momento de una recaída, no es posible sacar conclusiones sobre la captación FDG en el momento de la remisión. Sin embargo, en base a estudios histopatológicos que han demostrado inflamación vascular a pesar de tratamiento en pacientes asintomáticos, los autores postulan que pueda ser causada por interferón gamma producido por

linfocitos Th1, abogando por terapias dirigidas a esta diana. Como limitaciones, destacan que las exploraciones PET-TC FDG durante el seguimiento se realizaron a criterio del médico, habitualmente ante la sospecha de una recaída clínica, no de forma protocolizada, ocasionando un sesgo de selección, y que el tamaño muestral es pequeño y con datos heterogéneos, para sacar conclusiones sólidas.

Comentarios

el interés de este trabajo reside en la aportación pronóstica que la realización de PET-TC FDG tiene en los pacientes con ACG, no sólo en la valoración de la afectación vascular per se, sino por la oportunidad que ofrece para la detección y seguimiento de AAT incidentales, dada la implicación de éstos, con independencia de que aún tengan que realizarse estudios que confirmen o descarten la teoría postulada por los autores de estos artículos sobre el papel de la inflamación

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación
Jiménez
Rodríguez



Paloma
Rivera
de Zea



Carmen
Alba
Linero

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria. Málaga.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS

E. Beltrán-Catalán, N. Brito-García, E. Pato-Cour, et al. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Nov;19(9):465-477. doi: 10.1016/j.reumae.2023.07.003. Epub 2023 Oct 13.

El objetivo de este trabajo es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia disponible y en el consenso de expertos para el manejo terapéutico de los pacientes con uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedades desmielinizantes. Para ello se seleccionaron tres preguntas clínicas de investigación re-

levantes, referentes a uveítis anteriores, no anteriores y complicadas con edema macular. Se formularon 19 recomendaciones basadas en la evidencia encontrada y/o en el consenso de expertos.

Comentarios

Este trabajo presenta el primer documento oficial de la Sociedad Es-

pañola de Reumatología de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis.

En cuanto a las recomendaciones en pacientes con uveítis anterior, no infecciosa, no neoplásica, no asociada a enfermedad desmielinizante se recomienda en un grado fuerte a favor la prednisona tópica como primera opción de tratamiento. En pacientes con daño concomitante en la superficie ocular se recomienda el uso de corticoides tópicos sin conservantes ni fosfatos. El tratamiento de primera línea de un brote agudo de uveítis anterior consiste en la administración tópica de glucocorticoides y midriáticos. Los antiinflamatorios no esteroides tópicos se recomiendan como ahorradores de corticoides y/o para prevención de recurrencias en casos seleccionados de uveítis anterior de curso crónico, como la uveítis heterocrómica de Fuchs, y como medida coadyuvante en el tratamiento del edema macular uveítico. La tercera recomendación es el uso de sulfasalazina en pacientes con uveítis anterior recurrente, especialmente si está asociada a espondiloartritis. Sin embargo, en pacientes con uveítis anterior crónica o recurrente (idiopática, asociada a espondiloartritis o a otras enfermedades sistémicas) se recomienda el tratamiento con metotrexato como alternativa a la sulfasalazina. La quinta recomendación consiste en el uso de adalimumab para aquellos pacientes con uveítis anterior refractaria o recurrente en los que haya fracasado el tratamiento con terapias convencionales, aunque también pueden utilizarse otros

inhibidores del TNF alfa, como certolizumab, golimumab o infliximab. Sin embargo, no se recomienda el etanercept.

Respecto a las uveítis no anteriores, no infecciosas, no asociadas a enfermedad desmielinizante se recomiendan corticoides sistémicos para controlar la inflamación aguda, principalmente cuando existe riesgo de pérdida de visión y en casos de afectación bilateral. A largo plazo, y/o como ahorradores de corticoides, se recomiendan inmunomoduladores sintéticos convencionales: micofenolato mofetilo y sódico, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, azatioprina y ciclofosfamida (ésta última en casos de pacientes refractarios a otros tratamientos o si su indicación depende de otro tipo de afectación extraocular). La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente, la enfermedad sistémica de base, la tolerancia al fármaco y la experiencia de uso y la disponibilidad del mismo. Si fuera necesario, también puede considerarse la combinación de inmunomoduladores. En pacientes con este tipo de uveítis graves o refractarias se recomienda el uso de inhibidores del TNF alfa, especialmente adalimumab, y como alternativas infliximab, golimumab, certolizumab, tocilizumab y rituximab. Se sugiere no utilizar etanercept. También se recomienda no utilizar secukinumab. Tampoco se recomienda la vía intravítrea para la administración de fármacos biológicos.

Por último, en pacientes con edema macular uveítico no infeccioso se recomienda utilizar corticoides sistémicos y, si se administran de

forma local, usar la vía periocular o implantes de dexametasona o flucinolona. No se recomienda la triamcinolona intravítrea. En cuanto a pacientes con edema macular uveítico leve, la acetazolamida se recomienda como opción terapéutica de inicio y a corto plazo. No se recomiendan el metotrexato, micofenolato, ciclosporina A, tacrolimus o azatioprina para el tratamiento del edema macular uveítico, aunque sí para pacientes con uveítis refractarias o como ahorradores de corticosteroides. Si el edema macular uveítico es leve, se recomiendan los antiinflamatorios no esteroides como opción terapéutica coadyuvante. En pacientes en los que exista contraindicación para administrar corticoides se recomienda el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos. Además, se sugiere el uso de inhibidores del TNF alfa, y más en concreto adalimumab, en base a los buenos resultados que existen en la práctica clínica. Sin embargo, no puede hacerse una recomendación sobre rituximab, sarilumab o fármacos citotóxicos en pacientes con edema macular uveítico. Si el edema macular uveítico es refractario, se sugiere utilizar tocilizumab o también interferón alfa.

En conclusión, se presenta el primer documento oficial de la Sociedad Española de Reumatología, de recomendaciones para el tratamiento de la uveítis. Es muy recomendable su lectura en profundidad, ya que puede aplicarse directamente al sistema sanitario español como herramienta de ayuda y homogeneización terapéutica.



Próximos eventos:

Curso de actualización en enfermedades autoinmunes

Nuevos fármacos en el tratamiento del LES. Terapia genómica y celular en el LES: situación actual. Medición de la actividad (intensidad, respuesta) y la lesión permanente en el LES. Presentación de casos clínicos de LES.



Málaga, viernes 22 y sábado 23 de noviembre de 2024

Más información e inscripciones en aadea.es