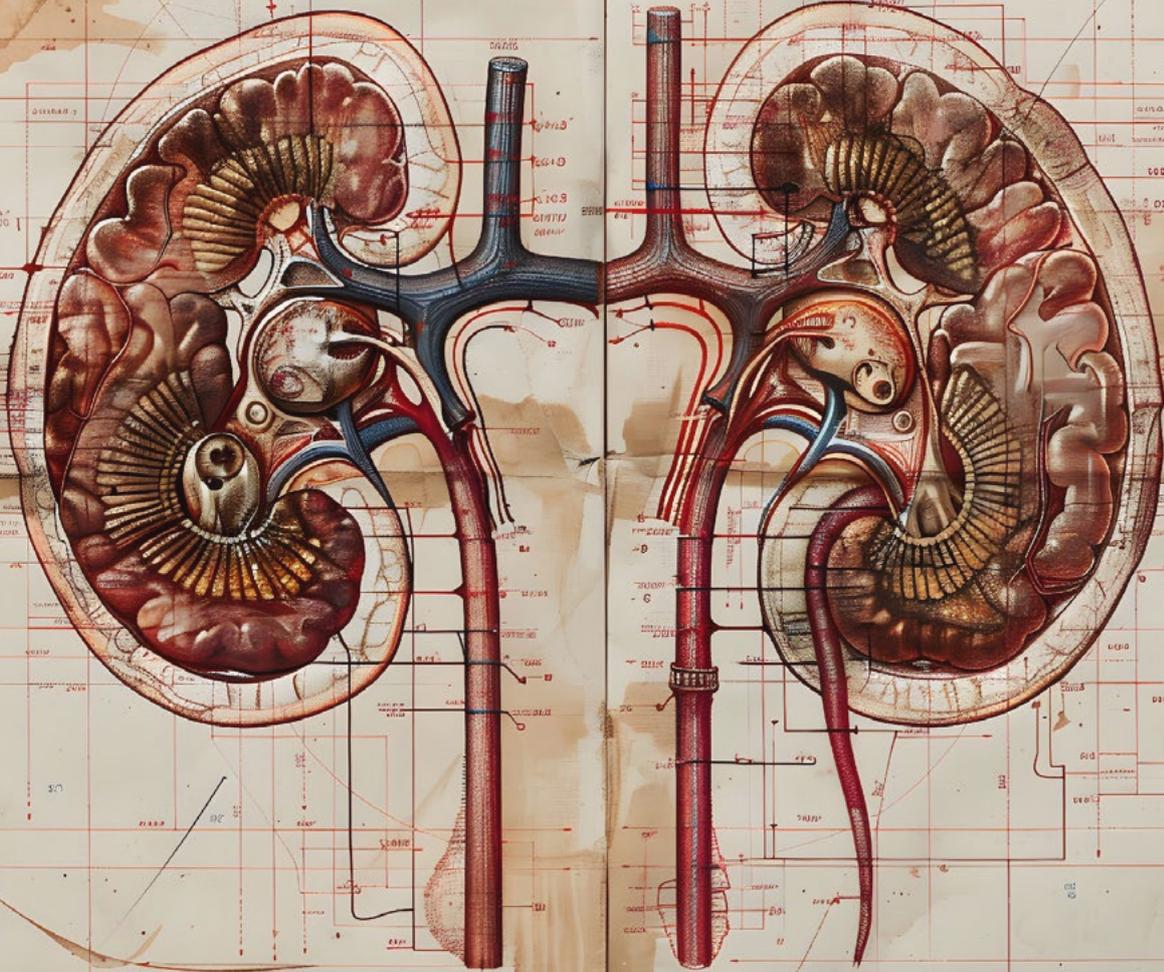


# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES:

**Avacopan en las Vasculitis con afectación renal**

**Enfermería y Enfermedades Autoinmunes**

*Colaboración Especial*

## Literatura Comentada:

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

- 3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno

## REVISIONES

- 4 Avacopan en las vasculitis con afectación renal**  
Justo Sandino Pérez  
Enrique Morales

## LITERATURA COMENTADA

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

- 15 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín

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

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

- 22 Síndrome Antifosfolipídico**  
José Luis Rodríguez García

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

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

- 28 Genética**  
Carlos Rangel  
Javier Martín Ibáñez

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

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

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

- 36 Inflamación Ocular**  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea  
Julia Macías Pérez

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

- 40 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico

- 41 Enfermedad de Behçet**  
Gracia Cruz Caparrós

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

- 45 Hipertensión Pulmonar**  
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa  
Javier García Verdejo  
María del Pilar Martínez Tirado

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

- 49 Digestivo**  
Julio Sánchez Román  
Francisco J. García Hernández  
Rocío González León

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

- 55 Nefrología**  
Adoración Martín Gómez  
Ana Ávila Bernabeu  
M<sup>a</sup> del Mar Castilla Castellano

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

### Colaboración Especial

- 61 Enfermería y Enfermedades Autoinmunes**  
Rosa María Piñeiro Albero  
M<sup>a</sup> Dolores Roldan Valcárcel  
Andoni Quintana Martínez  
de Ilarduya

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

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

## CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 17, Volumen 2. Noviembre de 2024



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

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMOSEGUNDO NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos. Contamos con un excelente artículo de fondo sobre una novedad terapéutica: Avacopan, en las vasculitis ANCA. La necesidad de conseguir tratamientos más eficaces y con menos efectos adversos se está viendo favorecida por la llegada de nuevos fármacos, entre ellos este nuevo inhibidor del receptor C5a del complemento que está mostrando unos resultados excelentes que nos resume, de una manera clara y concisa, los Dres. Enrique Morales y Justo Sandino, nefrólogos del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Contamos, además, con los comentarios habituales de la literatura en enfermedades autoinmunes y, de nuevo, una colaboración especial de Enfermería en Enfermedades Autoinmunes.

No me canso de agradecer la labor desinteresada de todos los colaboradores que hacen posible que esta revista continúe llegando a todos vosotros. La AADEA, sin lugar a ninguna duda, ha sido un excelente punto de encuentro de muchos de los profesionales interesados en las Enfermedades Autoinmunes en nuestra tierra, siendo, además, una muestra fehaciente de la importancia de la multidisciplinariedad en el abordaje de estas patologías.

Esperamos que sea del agrado de todos vosotros.



**Norberto Ortego Centeno**  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

**REVISIÓN****Justo Sandino Pérez**<sup>1</sup>**Enrique Morales**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

<sup>2</sup> Instituto de investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (imas12), Madrid.

*Palabras clave: vasculitis, glucocorticoides, avacopan*

# AVACOPAN EN LAS VASCULITIS CON AFECTACIÓN RENAL

## RESUMEN

Las vasculitis con afectación renal engloban un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la inflamación de la microvasculatura del riñón, provocando gran morbilidad y mortalidad. Las modalidades de tratamiento convencionales han evolucionado hacia terapias personalizadas dirigidas a mitigar la inflamación y minimizar los efectos adversos asociados a los agentes inmunosupresores tradicionales. Avacopan, un nuevo inhibidor del receptor C5a del complemento, es una opción terapéutica prometedora para la vasculitis con afectación renal. Este artículo ofrece una revisión exhaustiva acerca del rol del complemento en la patogenia de la vasculitis con afectación renal, y el papel de avacopan en el tratamiento de esta patología; teniendo en cuenta las actualizaciones recientes tanto de las guías EULAR como KDIGO y la experiencia publicada en contextos clínicos reales de uso de avacopan.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las vasculitis con afectación renal ha consistido tradicionalmente en glucocorticoides a dosis altas en combinación con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida, azatioprina y recientemente agentes monoclonales como el rituximab, tanto para inducir la remisión de la enfermedad, como de terapias de mantenimiento para evitar recaídas.<sup>1</sup> A pesar de su efectividad demostrada, estos fármacos se asocian a un importante abanico de efectos adversos, como las infecciones, tumores y patología cardiovascular, el conocido como daño orgánico acumulado.<sup>2</sup> Además, una proporción importante de pacientes experimentan recaídas de la enfermedad o incluso se muestran refractarios al tratamiento convencional,<sup>3</sup> lo que ha llevado a desarrollar estrategias terapéuticas alternativas.

En este sentido, avacopán, una molécula oral capaz de inhibir el receptor C5a de la vía alternativa del complemento, ha emergido como una herramienta prometedora para el tratamiento de las vas-

culitis con afectación renal. Actuando sobre la parte terminal de la cascada del complemento, el uso de avacopan se traduce en potentes efectos antiinflamatorios, con una mínima carga de inmunosupresión sistémica acumulada.<sup>4</sup> En este trabajo, describimos de forma estructurada el papel de avacopan en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) con afectación renal, incluyendo su mecanismo de acción centrado en el papel de la cascada del complemento, su eficacia clínica comparada con los tratamientos convencionales, y su perfil de seguridad. Adicionalmente, describimos la experiencia publicada en cuanto a la utilidad de avacopan en diversas patologías autoinmunes que no se limitan a la afectación renal.

## PAPEL DEL COMPLEMENTO EN LAS VASCULITIS CON AFECTACIÓN RENAL

Las vías del complemento y la formación de inmunocomplejos (IC) resultan fundamentales en la patogenia de las VAA, aunque el mecanismo exacto y el lugar de activación no se conocen con exactitud.<sup>3</sup> Para comprender mejor estos mecanismos, se han llevado a cabo estudios en modelos murinos de VAA deplecionados del complemento mediante la administración de factor de veneno de cobra (un potente agente consumidor de complemento), observando que los ratones a los que se inyectó previamente dicho factor, no desarrollaban ningún daño glomerular tras la generación de la VAA, a diferencia de los ratones que no recibieron el veneno, que presentaron inexorablemente el daño renal esperado.<sup>5</sup>

Posteriormente, para caracterizar de forma más precisa la vía y lugar de activación del complemento implicado en el proceso, se generó vasculitis renal, mediante el mismo procedimiento de inmunización pasiva, en ratones knock-out deplecionados de C4 (C4 -/-), ratones knock-out deplecionados de C5 (C5 -/-), y un tercer modelo de knock-out deficitario del factor B (FB -/-). Se observó que ninguno de los ratones deficitarios de C5 y factor B desarrolló la enfermedad, a diferencia de los knock-out deficitarios de C4, en los cuales se objetivó la aparición de glomerulonefritis en todos ellos. Esto indica que la carencia de C4 (elemento determinante de la vía clásica) no es relevante para el desarrollo de lesiones glomerulares características de las VAA, mientras que, por el contrario, tanto la depleción de C5 (etapa común para las vías clásica, alterna y de la lectina) como la de factor B (necesario para la activación de la vía alternativa) son necesarios para el desarrollo de las lesiones renales.<sup>6</sup>

En cuanto a la activación local del complemento a nivel renal, ésta puede generarse a distintos niveles. Por ejemplo, conocemos que la membrana basal glomerular no expresa proteínas reguladoras del complemento y dependen del factor H (FH) circulante para el control de la vía alternativa (VA).<sup>7</sup> En este sentido, defectos genéticos, anticuerpos u otras proteínas pueden interferir sobre la función del FH.<sup>8,9</sup>

Se ha postulado que los podocitos han desarrollado mecanismos protectores para escapar del ataque del complemento, como la autofagia, la endocitosis y la expresión de factores reguladores del complemento. A su vez, los podocitos expresan CR1, un receptor que puede regular tanto la vía clásica como la VA del complemento. La pérdida de CR1 puede permitir la activación del complemento a nivel podocitario, o puede ser una consecuencia de la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9).<sup>10</sup>

Existe una mínima expresión de las proteínas reguladoras del complemento en la superficie de las células epiteliales tubulares.<sup>11</sup> Habitualmente, este compartimento no está en contacto con las proteínas del complemento, pero la VA puede ocasionar lesiones tubulointersticiales en nefropatías proteinúricas debido al paso de proteínas del complemento en los túbulos.<sup>12</sup> Las células epiteliales del túbulo también sintetizan C3, y esa producción local puede ser causante de lesiones agudas o crónicas tubulointersticiales.<sup>13,14</sup>

Se ha propuesto que los niveles séricos basales de C3 tienen un valor pronóstico independiente en la predicción tanto de la supervivencia renal como global a largo plazo en pacientes con vasculitis renal, siendo el pronóstico peor en aquellos pacientes con niveles de C3 descendidos al momento del diagnóstico.<sup>15</sup>

En pacientes con VAA activa, los niveles urinarios y plasmáticos de C3a, Bb, C5a y sC5b-9 son significativamente más elevados en comparación con los que están en remisión.<sup>16</sup> Diversos estudios han encontrado que el depósito de ciertos elementos del complemento (C3, C4, C1q, factor B, properdina y CAM) en las biopsias renales de pacientes con vasculitis se asocian a un mayor grado de proteinuria y peor función renal<sup>17,18</sup>. En este sentido, diversos trabajos demuestran que niveles bajos de C3 se asocian a una mayor agresividad de la presentación histológica de las vasculitis y un peor pronóstico renal. Por otro lado, depósitos de C3d y properdina en la biopsia renal, sugiriendo la activación de la VA del complemento, se correlacionan con un mayor porcentaje de semilunas y mayor cuantía de la proteinuria.<sup>19</sup> La microangiopatía trombótica (MAT) en la biopsia renal asociada con vasculitis no es infrecuente (entre 13-15%), especialmente en los casos graves y de peor curso evolutivo.<sup>20</sup>

Existe también evidencia de variantes genéticas en componentes de la vía alterna del complemento que son protectoras para desarrollar VAA (CFB32Q/W) y a su vez, se ha descrito variantes que se asocian con formas graves de la enfermedad (CFH-H1, CFH-H2, y  $\Delta$ CFHR3/1).<sup>21</sup>

## AVACOPAN PARA EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Avacopan (CCX168) es una molécula nueva disponible en formulación oral, capaz de inhibir la activación de la VA del complemento a través de la unión selectiva al receptor de C5a (C5aR). La fracción C5a es una potente anafilotoxina generada tras la activación de la cascada del complemento, ejerciendo sus efectos tras la interacción con su receptor específico que se expresa en numerosas células incluyendo los neutrófilos, monocitos y macrófagos. La unión del C5a a su receptor desencadena cascadas de señalización intracelular, lo que conlleva a la activación de mediadores inflamatorios, liberación de citocinas y la posterior amplificación de la respuesta inmune. Avacopan, es capaz de unirse de forma selectiva al C5aR con una afinidad muy alta, bloqueando selectivamente los efectos inflamatorios mediados por dicha vía sin interferir con la formación del complejo de ataque de membrana.<sup>22</sup>

Distintos estudios preclínicos han demostrado la efectividad del fármaco en modelos de enfermos con vasculitis asociada a ANCA<sup>23,24</sup>, lo que ha llevado al desarrollo del estudio ADVOCATE (A Study to Compare the Safety and Efficacy of Avacopan to Standard Prednisone Treatment in Subjects with ANCA-Associated Vasculitis), un trabajo multinacional, randomizado, doble ciego y controlado, que evaluó la eficacia y seguridad de avacopan en combinación con rituximab o ciclofosfamida como tratamiento de inducción en pacientes con VAA.<sup>25</sup> El objetivo primario del estudio fue evaluar la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión, definida como un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) de 0 o la suspensión total de los glucocorticoides, tras 26 semanas de tratamiento.

Los resultados del estudio ADVOCATE demuestran que avacopan no es inferior al tratamiento estándar con glucocorticoides para alcanzar la remisión en paciente con VAA, con una proporción similar de pacientes que alcanzan la remisión en ambos grupos a las 26 semanas, siendo incluso superior avacopan para mantener la remisión tras las 52 semanas de tratamiento. Es interesante recalcar, que el grupo

tratado con avacopan recibió una dosis significativamente menor de glucocorticoides y también presentaron menos efectos adversos relacionados al uso de los mismos. El perfil de seguridad de avacopan fue favorable, con una menor incidencia de efectos adversos mayores, infecciones y eventos cardiovasculares observados en el grupo tratado con avacopan en comparación con el grupo con glucocorticoides.<sup>25</sup>

Por todo esto, el ensayo ADVOCATE es un estudio fundamental en el campo del tratamiento de las vasculitis con afectación renal, aportando evidencia robusta en cuanto a su eficacia y seguridad para alcanzar la remisión en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, quedando como asignatura pendiente demostrar su efectividad potencial como terapia de mantenimiento, o su papel en pacientes con recidivas de la enfermedad.

## ¿QUÉ HAY DESPUÉS DEL ADVOCATE?

La edad avanzada y un peor filtrado glomerular al momento del diagnóstico de la enfermedad, confieren mal pronóstico a los pacientes con VAA.<sup>26</sup> Por esto, se ha llevado a cabo un estudio post-hoc del ensayo ADVOCATE en un subgrupo de pacientes con filtrado glomerular estimado menor de 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, donde se ha evidenciado que los pacientes tratados con avacopan, presentan una recuperación significativamente mayor del filtrado glomerular a las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado solamente con glucocorticoides (16.1 vs 7.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; p: 0.003).<sup>27</sup>

De igual manera, se ha realizado un análisis de la eficacia y seguridad del avacopan en aquellos pacientes que recibieron rituximab como tratamiento de inducción dentro del estudio ADVOCATE. Los pacientes tratados con avacopan experimentaron una disminución significativa en los parámetros de actividad de la enfermedad, así como una reducción en la necesidad de dosis altas de glucocorticoides. Además, se observó una mejoría en las escalas de calidad de vida de los pacientes tratados con avacopan. En cuanto a la seguridad, avacopan fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Estos resultados sugieren que avacopan podría ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con VAA que reciben rituximab.<sup>28</sup>

Así mismo, en una pequeña serie de casos de 8 pacientes con VAA y afectación pulmonar grave con necesidad de ventilación mecánica en los que se ensayó el tratamiento con avacopan, todos los pacien-

tes tuvieron una evolución favorable, tanto a nivel respiratorio como a nivel renal tras la introducción del fármaco.<sup>29</sup> Este trabajo es de especial interés, ya que aborda el uso de avacopan en un grupo de pacientes con VAA excluido del ensayo ADVOCATE como lo fueron aquellos con hemorragia alveolar y con necesidad de ventilación mecánica invasiva.

El uso de avacopan se ha ensayado en otros escenarios fuera del tratamiento de inducción de las vasculitis asociadas a ANCA. Existe experiencia publicada con avacopan en pacientes que han presentado recidivas de la enfermedad tras terapia de inducción con los agentes convencionales, logrando una remisión mantenida tras la introducción del fármaco, independientemente del agente inicial utilizado para lograr la primera remisión.<sup>30</sup>

Las tendencias actuales y futuras deben ir hacia el ahorro e incluso retirada precoz de los glucocorticoides por sus ya mencionados efectos adversos. En este sentido, Patel y colaboradores realizaron un análisis post-hoc de los datos del ensayo ADVOCATE en el cual determinan el Glucocorticoid Toxicity Index-Metabolic Domains (GTI-M) a partir del GTI original, haciendo hincapié en los parámetros metabólicos. Se evaluó la utilidad del GTI-M para valorar la carga metabólica asociada al tratamiento con glucocorticoides. El GTI-M se mostró eficaz para identificar los efectos metabólicos adversos de los glucocorticoides, incluidos el aumento de peso, la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa. De igual manera, ofreció a los clínicos una herramienta de evaluación concisa, pero completa, para monitorizar la toxicidad metabólica, permitiendo intervenciones oportunas para mitigar los riesgos.<sup>31</sup>

Otro de los parámetros estudiados por este mismo grupo fue la percepción de calidad de vida, encontrando que existe una mejora significativa de los parámetros de escalas de calidad de vida (tanto física como mental) entre los pacientes que reciben avacopan en comparación con los que sólo reciben el tratamiento estándar.<sup>32</sup>

Todo esto ha llevado a modificar las guías más recientes del manejo de vasculitis asociada a ANCA, incorporando el uso de avacopan como agente para inducir la remisión, sobre todo en pacientes frágiles y añosos en los que se busca evitar los efectos adversos derivados del uso prolongado de glucocorticoides.<sup>33</sup>

Una vez incorporado el uso de avacopan a las guías actuales de tratamiento, han salido a la luz una serie de publicaciones que describen la experiencia con el fármaco en escenarios clínicos reales. Un estudio retrospectivo multicéntrico en Estados Unidos, en el que se valoraron 92 pacientes que recibieron avacopan para el tratamiento de la AAV de nueva aparición o recidivante, corroboró los resultados obtenidos en el ensayo ADVOCATE: Se alcanzó la remisión clínica en la semana 26 y en la semana 52

en 61 de 68 pacientes (90%) y 32 de 38 pacientes (84%), respectivamente. En los casos con afectación renal y seguimiento en la semana 26 o 52, el cambio medio de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) desde el inicio hasta la semana 26 y la semana 52 fue de +12,2 y +19,8 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente.

Dentro del diseño metodológico del estudio se estratificó a los pacientes en función del tiempo de inicio del avacopan (dentro los primeros 30 días o después de 30 los días del inicio del tratamiento de inducción). Los pacientes que recibieron avacopan en los 30 días siguientes al tratamiento de inducción tenían más probabilidades de presentar un BVAS mayor al inicio (8,3 frente a 4,4) ( $p < 0,01$ ) y menos probabilidades de requerir plasmaféresis al inicio del estudio (7% frente a 24%) ( $p = 0,05$ ). También hubo una tendencia hacia más uso de rituximab (56% frente a 35%) y menos dosis de pulso de glucocorticoides (56% frente a 76%) en los que recibieron avacopan dentro de los primeros 30 días en comparación con los que lo recibieron de forma tardía, respectivamente.

Los pacientes que iniciaron avacopan  $\geq 30$  días desde el tratamiento de inducción, en comparación con  $<30$  días, tuvieron una dosis media acumulada de prednisona más alta tanto en la semana 12 [2158 (996) mg frente a 1501 (1141) mg ( $p = 0,03$ ), respectivamente] como en la semana 52 [2723 (1398) mg frente a 1787 (1610) mg [ $p = 0,03$ ], respectivamente). De igual manera, los pacientes que recibieron avacopan antes del día 30 tenían más probabilidades de interrumpir los esteroides (en comparación con el día 30 o después), con una probabilidad de suspender los esteroides en la semana 26 del 52% (frente al 33%), y en la semana 52 del 20% (frente al 19%) en ambos grupos, respectivamente. En los pacientes con afectación renal ( $n = 71$ ), los que empezaron avacopan  $\geq 30$  días después del inicio del tratamiento de inducción tardaron más tiempo en alcanzar la proteinuria nadir: 173 (100-260) días frente a 84 (43-142) días ( $p = 0,01$ ).

Dentro de las fortalezas de este estudio, destaca la inclusión de pacientes con TFGe menores de 15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, pacientes dependientes de diálisis y pacientes que reciben plasmaféresis dentro del tratamiento de inducción. No se describieron efectos adversos por toxicidad renal ni alteraciones en su concentración plasmática tras las sesiones de diálisis (esto debido al peso molecular de avacopan, su alta afinidad a proteínas y su eliminación mayoritariamente hepática). Sin embargo, en este estudio se administran dosis acumuladas mayores de glucocorticoides en comparación con el ensayo ADVOCATE. Esta diferencia significativa se explica por el mayor retraso en empezar con avacopan, siendo la mediana en el estudio mencionado de 3 semanas tras el inicio de tratamiento de inducción.

Por otro lado, el perfil de seguridad del avacopan fue el mismo que el reportado por el estudio ADVOCATE, siendo la hepatotoxicidad el motivo más frecuente para la suspensión del fármaco<sup>34</sup>, aunque hay reportes de casos que sugieren que el uso concomitante de ácido ursodeoxicólico puede mitigar la hepatotoxicidad inducida por avacopan.<sup>35</sup> Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen la hipersensibilidad, angioedema, diarrea, neutropenia, linfopenia y la trombocitopenia tras una semana del inicio del fármaco, con mejoría a las 3 semanas de la retirada.<sup>36</sup>

Avacopan se ha mostrado tanto seguro como eficaz, incluso en pacientes con filtrados glomerulares estimados inferiores a 15 mil/min/1.73 m<sup>2</sup>, una población excluida del estudio ADVOCATE y en la que la evidencia de su uso es muy escasa. En este sentido, existe una cohorte pequeña de 4 casos en los que se ensaya el tratamiento con avacopan en dicha población, sin llegar a observarse eventos adversos graves. Los glucocorticoides se redujeron rápidamente tras el inicio de avacopan y el fármaco se mantuvo durante al menos 12 meses. Todos los pacientes experimentaron una recuperación sustancial del filtrado glomerular estimado a pesar de la profunda disfunción renal en el momento de la presentación.<sup>37</sup>

## GAPS DE CONOCIMIENTO

### ¿Cuáles son los pacientes que se podrían beneficiar del uso de avacopan?

Los principios fundamentales en el tratamiento de los pacientes con VAA no solo se basan en la inmunosupresión, sino también en el manejo de los factores cardiovasculares, como la diabetes, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la osteoporosis y otras complicaciones relacionadas con el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones generales de la EULAR, siempre teniendo en cuenta los grupos demográficos vulnerables como los ancianos, que son más susceptibles a mayores tasas de infección y toxicidades asociadas al tratamiento, y los pacientes más jóvenes en edad reproductiva.<sup>38</sup>

Así pues, si pudiéramos establecer un perfil de paciente que se pueden beneficiar del tratamiento con avacopan, tendríamos que identificar aquellos sujetos en los que los glucocorticoides estén contraindicados o tengan un riesgo elevado de toxicidad (pacientes frágiles, añosos, obesos, o pacientes con una importante carga previa de inmunosupresión). Para esto, existen herramientas con el GTI y el GTI-M<sup>31</sup>

que nos permiten estratificar el riesgo derivado del uso prolongado de esteroides en los pacientes con VAA. Por otro lado, dado el potencial beneficio evidenciado en diferentes trabajos<sup>25,27,29,34,37</sup> en pacientes con pobre función renal (filtrado glomerular estimado menor de 15 mil/min/1,73 m<sup>2</sup>) que reciben tratamiento con avacopan, hace pensar que este grupo de pacientes serían excelentes candidatos a recibir este tratamiento, además, en pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad o que se muestran refractarios al tratamiento convencional, se ha recomendado recientemente ensayar tratamiento con avacopan.<sup>33</sup>

### Duración del tratamiento y descenso de glucocorticoides

En el ámbito del tratamiento de la VAA, la aparición de avacopan, supone un cambio de paradigma. Sin embargo, siguen existiendo importantes lagunas de conocimiento, sobre todo en lo que respecta a la duración del tratamiento. Sabemos que el tiempo de tratamiento recomendado para las VAA es de 2-4 años según las guías KDIGO<sup>39</sup>, sin embargo, existe evidencia muy escasa acerca de la duración de tratamiento con avacopan. ¿Se debe mantener durante más 52 semanas? Determinar la duración ideal del tratamiento es esencial para prevenir las recaídas y, al mismo tiempo, mitigar los riesgos asociados a la inmunosupresión prolongada y los efectos adversos relacionados con la medicación.<sup>40</sup>

En cuanto a la pauta ideal de descenso de glucocorticoides, el ya comentado estudio de Zonozi y colaboradores reportó una mediana de 40 días desde el inicio de avacopan hasta la suspensión de los esteroides.<sup>34</sup> Por otro lado, la recomendación actual de descenso de glucocorticoides es de intentar su suspensión a las 4 semanas tras el inicio del tratamiento con avacopan.<sup>33</sup>

### Otras consideraciones

No existe evidencia en población trasplantada renal con recaídas de la enfermedad, tampoco se conoce a ciencia cierta su utilidad en formas de manifestación de predominio extra-renal (aunque hay un caso reportado de una otitis media granulomatosa en el seno de VAA-MPO tratada exitosamente con avacopan sin necesidad de utilizar glucocorticoides<sup>41</sup>)

Una de las grandes lagunas de conocimiento en cuanto al tratamiento de las VAA con avacopan es la relación entre la cinética de los títulos de ANCA y la mejoría global de los pacientes. Existe evidencia que demuestra que la mejoría de los parámetros clínicos no se correlaciona con una disminución en el título de ANCA<sup>42</sup>, aunque no existen estudios con un diseño metodológico riguroso en los que se evalúe este tema.

La naturaleza heterogénea del VAA y las variaciones en las respuestas de los pacientes al avacopan resaltan la necesidad de algoritmos de tratamiento personalizados. Los estudios del mundo real y de seguimiento a largo plazo son imprescindibles para evaluar la eficacia y la seguridad de avacopan más allá de los entornos clínicos controlados.

## CONCLUSIONES

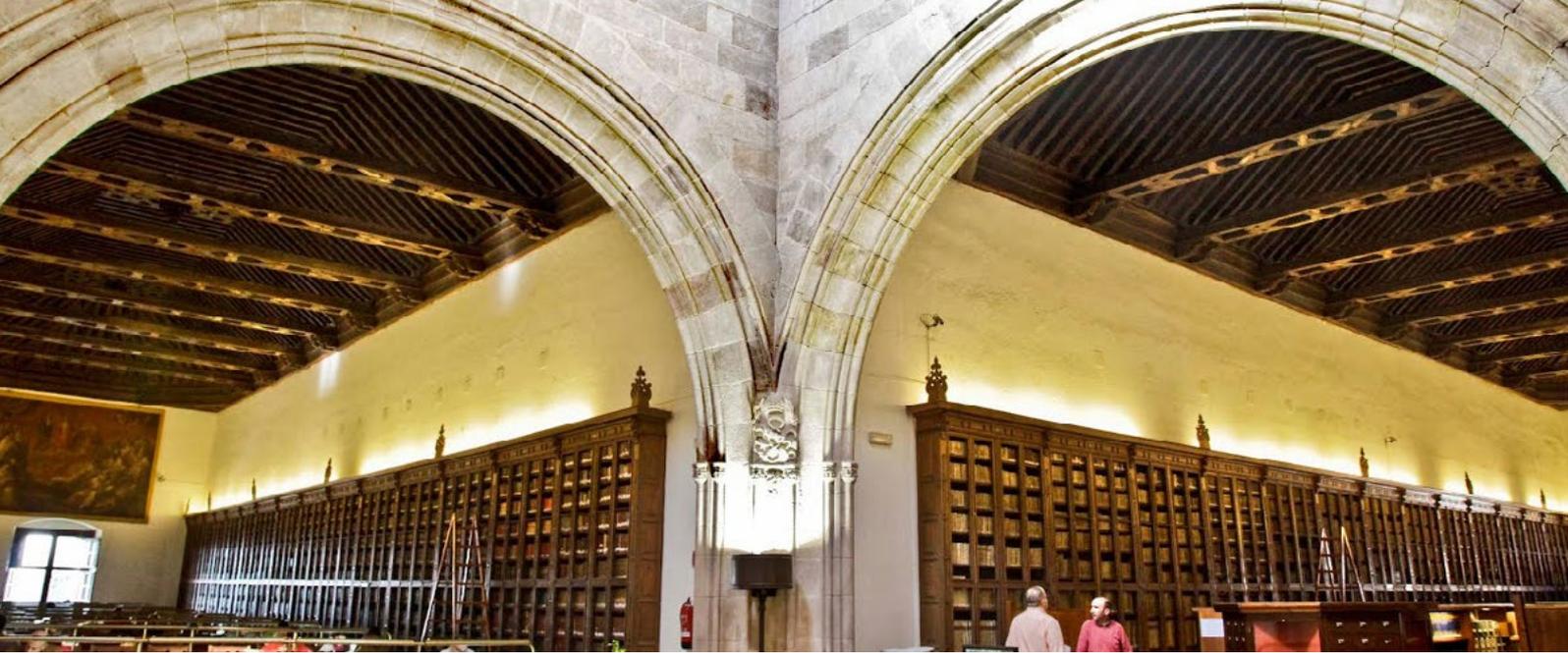
Las modalidades de tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA han evolucionado desde la inmunosupresión inespecífica a terapias dirigidas a mitigar la inflamación minimizando al mismo tiempo la toxicidad relacionada con el tratamiento. Avacopan, un nuevo inhibidor oral de molécula pequeña del receptor C5a del complemento, se ha revelado como una prometedora opción terapéutica para el tratamiento de la vasculitis renal, ofreciendo la posibilidad de conseguir potentes efectos antiinflamatorios al mismo tiempo que preserva los mecanismos de defensa del huésped y minimiza la inmunosupresión sistémica.

El ensayo ADVOCATE demostró la eficacia y seguridad de avacopan para inducir la remisión en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, con un perfil de efectos secundarios favorable en comparación con el tratamiento estándar con glucocorticoides. Las investigaciones en curso se centran en dilucidar la seguridad y eficacia a largo plazo de avacopan en entornos clínicos renales, así como explorar su papel en la terapia de mantenimiento y las estrategias combinadas, sin dejar de lado su utilidad fuera del contexto de las VAA.

### BIBLIOGRAFÍA

- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. febrero de 2019;15(2):91-101.
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. febrero de 2012;7(2):240-7.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2 de enero de 2024;83(1):30-47.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. septiembre de 2017;28(9):2756-67.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 1 de octubre de 2002;110(7):955-63.
- Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Pathol*. enero de 2007;170(1):52-64.
- Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. septiembre de 2015;10(9):1636-50.
- Renner B, Tong HH, Laskowski J, Jonscher K, Goetz L, Woolaver R, et al. Annexin A2 Enhances Complement Activation by Inhibiting Factor H. *The Journal of Immunology*. 1 de febrero de 2016;196(3):1355-65.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. octubre de 2010;5(10):1844-59.
- Teixeira JE, Costa RS, Lachmann PJ, Würzner R, Barbosa JE. CR1 stump peptide and terminal complement complexes are found in the glomeruli of lupus nephritis patients. *Clin Exp Immunol*. 29 de octubre de 2003;105(3):497-503.
- Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int*. julio de 1994;46(1):89-96.
- Hsu SIH, Couser WG. Chronic Progression of Tubulointerstitial Damage in Proteinuric Renal Disease Is Mediated by Complement Activation. *Journal of the American Society of Nephrology*. julio de 2003;14(suppl\_2):S186-91.
- Sheerm NS, Risley P, Abe K, Tang Z, Wong W, Lin T, et al. Synthesis of complement protein C3 in the kidney is an important mediator of local tissue injury. *The FASEB Journal*. 26 de abril de 2008;22(4):1065-72.
- Farrar CA, Zhou W, Lin T, Sacks SH. Local extravascular pool of C3 is a determinant of postischemic acute renal failure. *The FASEB Journal*. febrero de 2006;20(2):217-26.
- Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Cavero T, Guerrero C, Praga M, et al. Circulating C3 levels predict renal and global outcome in patients with renal vasculitis. *Clin Rheumatol*. noviembre de 2016;35(11):2733-40.
- Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int*. enero de 2013;83(1):129-37.
- Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. junio de 2004;65(6):2145-52.
- Xing G qun, Chen M, Liu G, Heeringa P, Zhang J jun, Zheng X, et al. Complement Activation Is Involved in Renal Damage in Human Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Pauci-Immune Vasculitis. *J Clin Immunol*. 10 de mayo de 2009;29(3):282-91.

19. Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player and therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2023;35(1):31-6.
20. Chen SF, Wang H, Huang YM, Li ZY, Wang SX, Yu F, et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Renal Thrombotic Microangiopathy in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. mayo de 2015;10(5):750-8.
21. Lucientes-Contente L, Fernández-Juárez G, Márquez-Tirado B, Jiménez-Villegas L, Acevedo M, Cavero T, et al. Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int*. enero de 2024;105(1):177-88.
22. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. febrero de 2014;25(2):225-31.
23. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 31 de noviembre de 2020;2(11):662-71.
24. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*. septiembre de 2017;28(9):2756-67.
25. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 18 de febrero de 2021;384(7):599-609.
26. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 30 de junio de 2023;38(7):1655-65.
27. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. abril de 2023;8(4):860-70.
28. Geetha D, Dua A, Yue H, Springer J, Salvarani C, Jayne D, et al. Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 11 de enero de 2024;83(2):223-32.
29. Chalkia A, Flossmann O, Jones R, Nair JR, Simpson T, Smith R, et al. Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage. *Nephrol Dial Transplant*. 24 de enero de 2024;
30. Hakroush S, Tampe B. Tailored Use of Avacopan in a Case With Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Renal Vasculitis and Concomitant Complement System Activation. *Kidney Int Rep*. febrero de 2023;8(2):376-8.
31. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, McDowell PJ, et al. The Glucocorticoid Toxicity Index-Metabolic Domains, an abridged version of the Glucocorticoid Toxicity Index: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*. julio de 2023;5(7):e413-21.
32. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA, et al. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*. agosto de 2023;5(8):e451-60.
33. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 31 de mayo de 2024;39(6):944-55.
34. Zonozi R, Aqeel F, Le D, Cortazar FB, Thaker J, Zabala Ramirez MJ, et al. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep*. junio de 2024;9(6):1783-91.
35. Kataoka H, Tomita T, Nakanowatari M, Kondo M, Mukai M. Gradual increase of avacopan dose with concomitant ursodeoxycholic acid use may help avoid the risk of C5a receptor inhibitor-induced liver injury in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 19 de junio de 2023;7(2):444-7.
36. Morimoto N, Mori T, Shioji S, Watanabe H, Sakai K, Mori K, et al. Thrombocytopenia during avacopan administration: A case report. *Int J Rheum Dis*. 7 de agosto de 2023;26(8):1603-7.
37. Barr B, Cheema K, Fifi-Mah A, Garner S, Girard LP. Use of Avacopan in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis and Estimated Glomerular Filtration Rate <math>\leq 15\text{ ml/min per }1.73\text{ m}^2</math>. *Kidney Int Rep*. abril de 2024;9(4):1115-8.
38. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. diciembre de 2013;72(12):1905-13.
39. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Balk EM, Gordon CE, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int*. marzo de 2024;105(3):447-9.
40. Osman M, Cohen Tervaert JW, Pagnoux C. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 4 de mayo de 2023;19(5):461-71.
41. Okubo A, Fukui S, Tanigawa M, Kojima K, Sumiyoshi R, Koga T, et al. Improved Hearing Impairment of Granulomatosis with Polyangiitis Treated with Rituximab and Avacopan without Glucocorticoids. *Internal Medicine*. 2024;3072-23.
42. Abrantes AM, Montaña-Tapia L, Isenberg D. ANCA-MPO: is this a useful test? *Rheumatology*. 2 de noviembre de 2023;62(11):e306-8.



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.

### CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS EULAR/ERA- EDTA CON FARMACOS INMUNOSUPRESORES CONVENCIONALES Y AJUSTES DE TRATAMIENTO: ESTUDIO MULTICENTRICO OBSERVACIONAL EN LA VIDA REAL

Pappa M, Kosmetatou M, Pieta A, et al.  
RMD Open 2024;10:e004437.

El objetivo de este estudio fue la estimación de las tasas de respuesta EULAR/ERA/EDTA y los factores predictores de falta de respuesta en

pacientes con nefritis lúpica (NL), en los que se aplicaron fármacos inmunosupresores (IS) convencionales. El diseño fue el de un estudio de cohortes ambidireccional en pacientes con un nuevo diagnóstico de NL entre 2014 y la actualidad. Se calcularon las tasas de respuesta en el primer año y las modificaciones que se hicieron en el tratamiento, con análisis de regresión uni y bivalente, para establecer los factores determinantes del fallo de tratamiento a los 12 meses de seguimiento. Se incluyeron 140 pacientes (81.4% mujeres, mediana (RIQ) de edad al diagnóstico de

la NL de 38 (22) años. Entre ellos, 32.1% presentaron proteinuria en rango de síndrome nefrótico, 28.6% tasa de filtrado glomerular <60 mL/min, 76.6% con formas patológicas proliferativas y 19.7% clase V de NL. El tratamiento inicial consistió en ciclofosfamida (CF) en 51.4% de los pacientes (84.7% dosis altas [NIH], 15.3% dosis bajas [Eulolupus]) y micofenolato (MF) en 32.1%. Había información disponible a los 12 meses en 120 pacientes. Las tasas de respuesta EULAR/ERA-EDTA renal a los 3, 6 y 12 meses que se obtuvieron fueron, 72.6%, 78.5% y 69.2% de los pacientes, respecti-

vamente. En el análisis multivariante, un mayor índice de cronicidad basal se asoció con mayor fallo de respuesta, completa o parcial a los 12 meses (OR 2.26, IC95% 1.35 a 3.77). Es destacable que 20% de los pacientes requirieron modificaciones del tratamiento por haber presentado respuestas subóptimas durante los primeros 12 meses, añadiéndose o cambiándose el tratamiento por otro fármaco IS en 7 y 9 pacientes, respectivamente. Los autores concluyen que más de 2/3 partes de pacientes con NL consiguen tasas de respuesta EULAR/ERA-EDTA en los primeros 12 meses de tratamiento, pero 20% requieren modificaciones del tratamiento durante ese periodo. Por otra parte, los pacientes con mayor cronicidad en el momento de la biopsia inicial, cuando se combina también con actividad histológica, tienen el mayor riesgo de no conseguir una respuesta clínica.

### Comentarios

Este estudio, sobre la práctica clínica, en pacientes con NL de reciente comienzo, se desarrolló en servicios de reumatología en diferentes centros de Grecia, por lo que no están representadas las distintas razas/etnias, dado que el 97% de los pacientes eran caucásicos. Se plantearon la consecución de un objetivo de tratamiento, a corto-medio plazo, consistente, en la medida en que la variable resultado del estudio fue la no consecución de una respuesta completa, que está avalada por los organismos correspondientes (Ann Rheum Dis 2020;79:713-23) (Kidney Int 2024;105:S1-69) y se relaciona con el curso evolutivo de la enfermedad a más largo plazo. No obstante, hubo un mayor número de pacientes tratados con dosis altas de CF, lo que no suele ser la práctica habitual en nuestro medio. Por lo demás, los tipos histológicos de la NL y las alteraciones analíticas de los pacientes se pueden parecer a otras series publicadas. Es destacable la alta tasa de respuesta, 70% de RC a los 12 meses y 84% a los 24 meses, requiriendo

modificación del tratamiento IS solo en 20% de ellos. Estas cifras de resultados, también se han publicado en otros estudios de práctica clínica o vida real (Ann Rheum Dis 2020;79:1077-83), son más satisfactorias que las descritas en diferentes ensayos clínicos recientes y menos recientes, como “standard of care”, o en algunas cohortes en las que los pacientes presentaban otros factores de riesgo de peor evolución añadidos, como puede ser la raza/etnia. El estudio mostró relación de la respuesta al tratamiento y los hallazgos histológicos, de mal pronóstico para el índice de cronicidad y bueno para el de actividad. Por último, no se habla de los efectos adversos en esta cohorte, a pesar de que en algunos de ellos hubo que modificar el tratamiento esteroideo e IS.

### EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON ANIFROLUMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: REGISTRO LOOPS

Miyazaki Y, Funada M, Nakayamada S, et al. Rheumatology (Oxford) 2024;63:2345-2354.

El objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y eficacia del tratamiento con anifrolumab (ANF) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), clasificados en base a su situación LLDAS (Lupus Low Disease Activity State), en la práctica clínica (vida real). Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó pacientes del “LOOPS registry”, afectados de LES que iniciaron tratamiento con ANF, conducido por la University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japón, en cooperación con sus centros afiliados. La variable resultado principal fue la “tasa de retención”, mantenimiento del ANF, durante las primeras 26 semanas, evaluando

la seguridad del tratamiento. Se estudiaron 45 pacientes seguidos durante al menos 12 semanas desde el inicio del tratamiento, con objeto de analizar eficacia y seguridad hasta la 12ª semana de tratamiento, que se dividieron en grupos: (i) grupo que no había alcanzado la remisión clínica LLDAS y (ii) grupo con brotes menores. Se compararon la eficacia y seguridad del grupo de brotes menores y el grupo de atención estándar (SoC), tratados con glucocorticoides (GCs) o inmunosupresores (IS), utilizando la puntuación de propensión mediante ajuste ponderado de la probabilidad inversa de tratamiento (PS-IPTW). La tasa de retención del ANF fue del 89.7% en la semana 26. La tasa de obtención de LLDAS en la semana 12 fue del 42.9% y 66.7% en el grupo que no alcanzó el LLDAS y el grupo de brote menor, respectivamente. En ambos grupos, las dosis de GCs y la puntuación SELENA-SLEDAI disminuyeron de manera significativa. Cuando se comparó el grupo de ANF con brotes menores con el grupo de SoC o el de aumento de dosis de GCs, las dosis de GCs y la puntuación SLEDAI fueron significativamente menores en el grupo de ANF que en los otros grupos; no hubo diferencias significativas en la obtención del LLDAS. Los autores concluyen de su estudio que en la semana 26 tras el inicio del tratamiento con ANF, 90% de los pacientes se mantuvieron con el tratamiento. Además, ANF puede reducir la actividad de la enfermedad sin suponer el inicio de GCs y reduciendo las dosis de GCs, especialmente en pacientes que experimentan brotes menores tras alcanzar LLDAS.

### Comentarios

Se trata del primer estudio observacional retrospectivo, aunque con pequeño tamaño muestral, desarrollado en pacientes que iniciaron tratamiento con ANF y que representan la actividad clínica habitual, lo que se denomina la vida real. Además de conseguir el mantenimiento del tratamiento con ANF en la mayoría

de los pacientes, incluso superior a lo descrito para otros biológicos, lo que traduce un aceptable eficacia y seguridad, el estudio muestra también que el tratamiento tendría la ventaja de suponer una menor necesidad de GCs y una reducción de la actividad de la enfermedad en pacientes con brotes menores tras alcanzar el LLDAS, es decir una actividad de la enfermedad considerado actualmente como deseable, sin el coste de daño acumulado a largo plazo que suponen los GCs y la actividad mantenida en el tiempo, la que pueden suponer los brotes considerados como menores.

### EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON BELIMUMAB SUBCUTÁNEO Y UN CICLO DE RITUXIMAB EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. RESULTADOS DEL ESTUDIO BLISS-BLMIEVE

Aranow C, Allaart CF, Amoura Z, et al  
Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ard-2024-225686.

El objetivo del estudio BLISS-BLMIEVE (NCT03312907) fue evaluar y comparar la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento con Belimumab subcutáneo (BLM-SC) y un ciclo único de Rituximab intravenoso (BLM/RTX), comparado con el BLM-SC aislado (BLM/PB), en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El estudio BLISS-BLMIEVE (GSK Study 205646) se diseñó como un ensayo clínico de superioridad en fase III, con tres brazos, aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, de 104 semanas de duración. Pacientes con LES activo iniciaron tratamiento con BLM-SC, 200 mg/semanales, durante 52 semanas y se aleatorizaron a un grupo placebo (BLM/PBO) o RTX-IV 1000 mg (BLM/RTX) a las 4 y 6 semanas,

suspendiendo/retirando los inmunosupresores (IS)/glucocorticoides (GC) concomitantes; se incluyó un grupo de tratamiento estándar seguido durante 104 semanas (BLM/ST; brazo de referencia). La variable resultado principal fue la proporción de pacientes que conseguían controlar su enfermedad (SLEDAI-2K  $\leq 2$ , sin IS, con una dosis equivalente de PD  $\leq 5$  mg/día) en la semana 52, comparando BLM/RTX frente a BLM/PBO. Las variables secundarias principales, corregido el error alfa, fueron: la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 64 (SLEDAI-2K clínico = 0, sin IS/GC) y la proporción de pacientes que consiguieron controlar su enfermedad en la semana 104. Otras valoraciones fueron, duración del control de la enfermedad, anticuerpos anti-DNA, C3/C4 y células B/subpoblaciones de células B. La población por intención de tratar, modificada, fueron 263 pacientes. Globalmente, 16.7% (12/72) del grupo BLM/PBO y 19.4% (28/144) del BLM/RTX consiguieron el control de la enfermedad (OR (95% IC) 1.27 (0.60 a 2.71);  $p=0.53$ ) a la semana 52. Para las variables secundarias principales, las diferencias entre BLM/RTX y BLM/PBO, no fueron significativas. Los anti-DNA y la mayoría de las células B/subpoblaciones de células B, fueron inferiores en el BLM/RTX frente al BLM/PBO. La duración media de control de la enfermedad durante las 52 semanas fue significativamente mayor en el grupo BLM/RTX frente al BLM/PBO. Los autores concluyen que el tratamiento combinado BLM/RTX no se ha mostrado superior al BLM/PBO para la mayoría de los resultados evaluados, aunque hay cierta mejoría en algunos marcadores de la enfermedad, comparado con el grupo BLM/PBO, por lo que plantean la necesidad de nuevas investigaciones sobre el tema.

#### Comentarios

BLM (aprobado) y RTX (recomendado) pueden ser eficaces en el tratamiento del LES. Ambos fármacos interfieren en el funcionamiento de

los linfocitos B, pero sus mecanismos de actuación, aunque diferentes, están relacionados, por lo que es razonable pensar que el empleo de ambos en secuencia, pueda conseguir mejores resultados de tratamiento, lo que se ha intentado en ocasiones anteriores (Nephrol Dial Transplant 2021;36:1474) (Ann Intern Med 2021;174:1647) (Arthritis Rheum 2021;73:121). Por otra parte, la remisión de la enfermedad con suspensión de la medicación es un objetivo deseable en el tratamiento del LES, pero no es el resultado principal que se persigue en los ensayos clínicos, ni se ha conseguido todavía en el control del LES (Lupus Sci Med 2022;9:e000634). En este sentido, el estudio explora este aspecto tan exigente, aunque los resultados no son demasiado optimistas por el momento. Los autores, no obstante, consideran que la mejora de los marcadores de la enfermedad, que se observa en el estudio, es prometedora y debería estimular futuras investigaciones.

### ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN Y FACTORES IMPLICADOS EN LA SALUD MENTAL DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Tsoi A, Gómez A, Boström C, et al.  
World J Psychiatry 2024;14: 829-837.

Los autores plantean que existen evidencias que relacionan los trastornos mentales con diferentes problemas en el lupus eritematoso sistémico (LES). Por este motivo, consideran de interés analizar, en pacientes con LES, la situación de salud mental y los factores que la determinan, así como las correlaciones entre la salud mental, sus características de personalidad y el soporte social que perciben los pacientes con LES. Incluyeron en el estudio 168 pacientes con LES admitidos en el First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, entre junio de 2020 y junio de 2022. Se llevó a cabo una evaluación psi-

cológica y análisis de correlación utilizando dos escalas: “Symptom Checklist-90 (SCL-90), que valora problemas psicológicos y síntomas de psicopatología y “Perceived Social Support Scale”, que mide el soporte social percibido, así como un cuestionario de información general para valorar el nivel de optimismo (“Revised Life Orientation Test”) y el SF-36, que mide la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), comparando los resultados obtenidos con la normativa nacional de China. Los pacientes con LES presentaron niveles mayores de somatización, depresión, ansiedad y ansiedad fóbica, comparados con la normativa nacional china ( $p < 0.05$ ). Se observó correlación entre el soporte social total y la puntuación total de la escala SCL-90 o cada una de las subescalas ( $P < 0.05$ ). Los factores que afectaban de forma significativa la salud mental de los pacientes fueron, dosis de glucocorticoides e índice de actividad de la enfermedad ( $p < 0.05$ ). La puntuación promedio de optimismo de los pacientes fue de  $14.36 \pm 4.42$ , y 30 casos estaban en niveles medios y bajos. También se observó correlación positiva entre el nivel de optimismo y el de CVRS. Los autores concluyen que los pacientes con LES presentan alteraciones psicológicas de varios grados, que se ven influidas por las dosis de glucocorticoides y la actividad de la enfermedad. Piensan que debe monitorizarse estrechamente la salud mental durante el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, así como proporcionar un soporte adecuado para conseguir establecer patrones de pensamiento y conducta saludables, mejorando el nivel de optimismo y CVRS.

### Comentarios

Probablemente, en relación con el desconocimiento actual de la etiología del LES, la eficacia insuficiente de los tratamientos disponibles, y los altos costes financieros que supone la enfermedad, entre otros aspectos, los pacientes con LES presentan problemas emo-

cionales durante su proceso que afectan de forma importante su salud física y mental (Rheumatology 2020;59:v29-v38) (Healthcare (Basel) 2022;10:1053). En PubMed, la salud mental se define como “bienestar emocional, psicológico y social de un individuo o grupo”; el término se introdujo en 1967 y recientemente se ha publicado una revisión sistemática relativa a la salud mental de los pacientes con LES (Rheumatology 2024, 00, 1–9 Advance access publication 23 April 2024). En el presente estudio, de corte transversal, que no analiza mediante análisis multivariante los posibles efectos confundentes de otras variables, la escala SCL-90-R mostró algunas alteraciones que se incluyen como componentes del concepto de salud mental, tales como somatización, depresión, ansiedad y ansiedad fóbica, indicativas de peor situación en el LES que en la población general, y que se ven influidas por el tratamiento con glucocorticoides y la actividad de la enfermedad, lo que les lleva a plantear la necesidad de atención en estas áreas psicopatológicas. Por último, el nivel de optimismo (importante en la reserva psicológica) de los pacientes con LES, la CVRS y el soporte social también están disminuidos en los enfermos con LES.

## EFFECTOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL CEREBRO. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LESIONES ESTRUCTURALES EN RNM Y SU RELACIÓN CON EL DETERIORO COGNITIVO

Valdés Cabrera D, El Tal T, Mohamed I, et al. Lupus Sci Med 2024;11:e001214.

Los autores de este estudio llevaron a cabo una revisión sistemática (RS) relativa a los estudios de neuroimagen que investigaron la posible relación entre la presencia de lesiones estructurales y las medi-

das de difusión en RNM y el deterioro cognitivo (DC) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Revisaron bases de datos (PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science, Google Scholar y Cochrane databases) entre enero de 2.000 y octubre de 2.023, de acuerdo con los estándares PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Se evaluaron estudios retrospectivos y prospectivos que cumplieran los términos de la búsqueda (RNM estructural o de difusión, función cognitiva y LES) para revisar artículos, evaluados por iguales, que trataran de las medidas de RNM estructural avanzadas y el DC en pacientes con LES. Se localizaron 18 estudios (8 RNM estructural, 9 RNM de difusión y 1 con ambas modalidades), con tamaños muestrales entre 11 y 120 participantes con LES. Las evaluaciones neurocognitivas y las técnicas de neuroimagen, sus parámetros y procedimientos, diferían entre los distintos artículos. Los dominios cognitivos más frecuentemente afectados fueron, la memoria, la velocidad psicomotora y la atención; mientras que las medidas estructurales y/o de difusión anormales en la RNM se encontraron, de forma más consistente, en el hipocampo, cuerpo calloso y córtex frontal de los pacientes con LES, con y sin diagnóstico clínico de afectación del sistema nervioso central. Los autores concluyen que un análisis avanzado con RNM puede identificar alteraciones totales o regionales en el cerebro de pacientes con LES y DC, lo que puede tener valor potencial en su evaluación clínica.

### Comentarios

El DC puede ser un síntoma común en el LES, aunque su verdadera frecuencia está lejos de ser aclarada. En una RS de 35 estudios en los que se administraron baterías neuropsicológicas amplias a un total de 2.463 pacientes con LES, se reporta una prevalencia combinada de DC en 38%; IC 95%: 33%–43%, siendo más frecuente en pacientes con LES neuropsiquiátrico (NP) (Se-

min Arthritis Rheum 2018;48:240). No obstante, puede ser difícil atribuir los problemas de DC de un paciente a su LES-NP, en la medida en que las alteraciones son también frecuentes en pacientes lúpicos que no presentan otras formas de afectación LES-NP (Arthritis Rheum. 2008;59:1639). La nomenclatura y definición de casos ACR de 1999 (Arthritis Rheum 1999;42:599) para el LES-NP no ha resuelto el problema. Se han desarrollado y recomendado baterías de evaluación

de función cognitiva que permite la cuantificación y clasificación de los pacientes con DC (Semin Arthritis Rheum 2021;51:819). Además de las pruebas de laboratorio, incluidos diferentes biomarcadores, las herramientas de neuroimagen del sistema nervioso central pueden ayudar en la localización y caracterización de las lesiones microestructurales asociadas al LES (Front Med 2018;5:340). En esta RS se indica que determinadas pruebas avanzadas de neuroimagen pue-

den aclarar las características de las lesiones cerebrales implicadas en la DC de pacientes con y sin LES-NP. Además, se pudo observar que los déficits de memoria y atención son los problemas más importantes y están asociados con alteraciones del hipocampo y del cuerpo calloso. Por otra parte, la mayor duración de la enfermedad y dosis acumulada de glucocorticoides se asociaron con mediciones estructurales cerebrales anormales en pacientes con LES.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

## RECOMENDACIONES SER SOBRE GESTIÓN DE RIESGO DEL TRATAMIENTO CON FAMEB (BIOLÓGICOS) Y FAMESD (SINTÉTICOS DIRIGIDOS) EN ARTRITIS REUMATOIDE

A. Balsa, P. Díaz del Campo Fontecha, L. Silva Fernández et al: Reumatología Clínica 19 (2023) 533–548.

En el citado artículo se recogen las recomendaciones a tener en cuenta para prevenir diferentes comorbilidades en pacientes con AR.

### RECOMENDACIONES GENERALES

**Recomendación 1.** Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor se recomienda el cribado de infecciones, incluyendo tuberculo-

sis; VIH; hepatitis B y C, y episodios previos de herpes zoster.

**Recomendación 2.** Se debería valorar la inmunidad del paciente frente a infecciones por hepatitis B, sarampión, rubeola, parotiditis o varicela antes de cualquier tratamiento inmunosupresor y adaptar un calendario específico de vacunación acorde a la situación del paciente, la patología y el tratamiento previsto.

**Recomendación 3.** De no ser posible la inmunización activa, se indicarán otras recomendaciones de prevención primaria (estudio e inmunización de convivientes, evitar la exposición potencial) y medidas de prevención secundaria (profilaxis postexposición con inmunoglobulinas; tratamiento antiviral precoz ante la reactivación del herpes zoster).

### RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

**Recomendación 4.** En pacientes con AR que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave.

**Recomendación 5.** En pacientes con AR sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAME biológicos o sintéticos dirigidos de manera segura.

**Recomendación 6.** En pacientes con AR de edad  $\geq 65$  años y con comorbilidad pulmonar o anteceden-

tes de tabaquismo, se sugiere la utilización de los inhibidores de las JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas.

**Recomendación 7.** En pacientes con **AR** que presenten factores de riesgo de aparición de infección grave, en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos, se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo.

### RIESGO DE HEPATITIS B

**Recomendación 8.** En pacientes con **AR** que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintéticos dirigidos se recomienda pedir su status serológico del estado de la hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc.

**Recomendación 9.** En caso de HBsAg positivo, los pacientes deben ser remitidos al especialista para la evaluación y el diagnóstico de la fase de infección por VHB en la que se encuentran. En caso de HBsAg negativo y anti-HBc positivo se debe completar el estudio con la determinación de ADN-VHB y, si este es detectable, los pacientes deben manejarse como el grupo de HBsAg positivo.

**Recomendación 10.** En pacientes con **AR** con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB se sugiere utilizar anti-TNF alfa, inhibidores de IL-6 o inhibidores de las JAK.

**Recomendación 11.** En pacientes con **AR** con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept si no se quiere dar profilaxis.

**Recomendación 12.** En aquellos pacientes con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB, en los que se considere necesario el tratamiento con rituximab o abatacept, el grupo elaborador sugiere la utilización de profilaxis de reactivación del VHB.

**Recomendación 13.** En pacientes con **AR** con patrón de portador inactivo o curación funcional por

VHB tratados con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses.

**Recomendación 14.** En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento.

### RIESGO DE VARICELA-ZOSTER

**Recomendación 15.** En pacientes con **AR** que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: la edad, el estado de vacunación, el tratamiento concomitante con esteroides y su dosis, la presencia de otras comorbilidades y los antecedentes de infección previa.

**Recomendación 16.** En pacientes con **AR** en tratamiento con fármacos modificadores, ya sea clásicos, biológicos o sintéticos dirigidos, se recomienda evitar la administración de la vacuna con virus atenuados por el riesgo de infección zoster asociado a la inmunosupresión.

**Recomendación 17.** En pacientes con **AR** que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo descritos anteriormente.

**Recomendación 18.** En pacientes con **AR** que van a iniciar tratamiento con FAME sintéticos dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante frente a herpes zoster.

### RIESGO DE CÁNCER DE PIEL O HEMATOLÓGICO

**Recomendación 19.** En pacientes con **AR** que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer.

**Recomendación 20.** En pacientes con **AR** y antecedentes de cáncer de piel no melanoma que necesiten

tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas.

**Recomendación 21.** En pacientes con **AR** y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAME sintético dirigido, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma.

**Recomendación 22.** En pacientes con **AR** y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieran terapia biológica se recomienda usar preferentemente rituximab.

**Recomendación 23.** No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anti-TNF o FAME sintéticos dirigidos en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico.

### RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

**Recomendación 24.** En pacientes con **AR** que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.

**Recomendación 25.** En pacientes con **AR** sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica se podrían utilizar, indistintamente, los FAME biológicos o los FAME sintéticos dirigidos.

**Recomendación 26.** En pacientes con **AR** con factores de riesgo elevados de enfermedad tromboembólica se sugiere utilizar los FAME sintéticos dirigidos con precaución.

**Recomendación 27.** En pacientes con **AR** que presenten factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo.

### RIESGO DE PAPILOMA HUMANO

**Recomendación 28.** En pacientes con **AR** se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:

1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad.
2. Se recomienda vacunación en pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verru-gas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres.

**Recomendación 29.** En mujeres con AR se recomienda realizar las revisiones ginecológicas habituales y, en caso de detectarse infección por VPH, extremar las precauciones, aunque no existe evidencia de que ningún tratamiento sea mejor que otro.

### Comentarios

Aunque el alcance de este artículo exceda de la Artritis Reumatoide, lo referimos porque todo su contenido tiene relación con ella. Después de una extensa experiencia, dirigida por la base de datos Biobadaser, en la seguridad de los tratamientos modificadores de enfermedad biológicos y sintéticos dirigidos, nos parece oportuno recoger estas recomendaciones, que sintetizan pormenorizadamente los conocimientos adquiridos a lo largo de este cuarto de siglo.

daciones sobre su implementación en España. El objetivo de este estudio fue analizar la aplicación de la TM en consultas de reumatología en España.

### Materiales y métodos.

Estudio cualitativo, transversal, multicéntrico con metodología Delphi en 2 rondas de consultas. Se diseñó un cuestionario ad hoc estructurado que incluía enunciados sobre teleconsulta, teleconsulta de enfermería, teleasistencia, telerrehabilitación, telerradiología, teleeducación sanitaria, principales barreras, ventajas e inconvenientes de la teleeducación sanitaria y TM en artritis reumatoide. Los participantes fueron especialistas en reumatología que ejercían su labor asistencial en España.

### Resultados.

Los reumatólogos participantes (N=80) tenían una edad media de 42,4 ( $\pm 9,0$ ) años, con 12,6 ( $\pm 8,4$ ) años de experiencia. Algunos de los aspectos de la TM que obtuvieron un mayor consenso fueron: La TM es útil para el seguimiento de algunos

pacientes, ayudar a determinar si es necesaria una consulta presencial, o asistir a pacientes con artritis reumatoide si presentan baja actividad o en remisión; ciertos pacientes, como aquellos en su primera consulta o aquellos que presentan barreras digitales o deterioro cognitivo, deben ser atendidos presencialmente; la TM presenta algunas barreras técnicas y de acceso de los pacientes; la TM puede ser útil en enfermería y en la formación médica continuada.

### Conclusiones.

La TM puede ser beneficiosa para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedades reumáticas, así como para aliviar la carga asistencial presencial en reumatología.

### Comentarios

Añado este artículo, realizado también por expertos reumatólogos de prestigio de la Sociedad Española de Reumatología, para convencerme a mí mismo de la importancia de la telemedicina, siempre como complemento de la consulta presencial.

## CONSENSO DELPHI SOBRE EL USO DE LA TELEMEDICINA EN REUMATOLOGÍA: ESTUDIO RESULTAR

Jenaro Graña Gil, María José Moreno Martínez,, María del Carmen Carrasco Cubero . Reumatología Clínica: Vol 20, nº 5, 254-262. 2024

### Antecedentes y objetivos.

Existe un interés creciente en el potencial de la telemedicina (TM) como un medio alternativo a la consulta física. Aunque numerosos estudios prueban los beneficios de la TM en reumatología, no existen recomen-

# ESCLERODERMIA



Raquel Ríos Fernández<sup>1</sup>



Marta García Morales<sup>1</sup>



Norberto Ortego Centeno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

## VALORANDO LA ACTIVIDAD EN LA EPI ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA: REVISIÓN Y GUÍA PRÁCTICA

Tochukwu Adizie, Lauren Dolan, Aqusa Zahid, Ahmed Fahim, et al. MonaldiArch Chest Dis doi: 10.4081/monaldi.2024.2957

La EPI es una complicación frecuente y potencialmente muy grave de los pacientes con ES en la que se corre el peligro tanto de sobretratar como de infratrtar, siendo, por otra parte, los tratamientos disponibles en la actuali-

dad de un valor limitado. En todo caso, optimizar las herramientas que tenemos es fundamental. Este artículo va en esa dirección al intentar sentar una actuación práctica. Los autores hacen una revisión sobre los métodos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

La TACAR sigue siendo la prueba diagnóstica oro. Aparte de los hallazgos clásicos hacen hincapié en el signo de las cuatro esquinas con la presencia de cambios en el vidrio deslustrado, reticulación y/o panal en las esquinas de los pulmones es específico de la EPI asociada a ES, también en el hallazgo de fibrosis y enfisema (más frecuente en varones fumadores con formas limitadas de ES y mayor riesgo de HAP) y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa (asociada a afectación bronquial y peor pronóstico). Nos recuerdan que hasta en 2/3 de los pacientes la EPI progresa a fibrosis, independientemente del tratamiento y que el hallazgo de la TAC propia de una NIU se correlaciona mejor con la histología, que un patrón NINE o indeterminado, siendo la experiencia del radiólogo fundamental a la hora de valorar la TACAR. La presencia de bronquiectasias de tracción y panal de abeja son signos de mal pronóstico.

Desde el punto de vista histológico, predomina la variante fibrótica de NINE sobre la variante celular. Pero hay otros posibles patrones. En todo caso, la biopsia cada vez se practica menos.

El punto crucial, a la hora de valorar la gravedad de la EPI y discernir sobre la oportunidad del tratamiento, es la actividad de la enfermedad. La evolución de la CVF (caída > 10%) y de la DLCO (caída >15%), se considera significativa, al igual que la extensión de la afectación en la TACAR (>20%). Aunque son indicadores a posteriori o indirectos. La PET-TAC se ha mostrado prometedora a la hora de valorar actividad. No obstante, los autores inciden en la dificultad que puede plantear el estado de

actividad en un paciente en concreto, máxime porque a la EPI se puede sumar un estado de enfisema, una vasculopatía o, incluso, una HAP.

El BAL secuencial, aunque algún autor sugiere que puede ser útil, no se puede recomendar.

Los autores revisan varios índices compuestos que han pretendido valorar la actividad de la enfermedad: EUSTAR, Medsger y Rodnan, que tienen poco valor para predecir la evolución de la EPI en la práctica clínica.

Varios biomarcadores se han postulado para ver la actividad de la enfermedad: PCR >8 mg/l o un elevado recuento de monocitos al inicio de la enfermedad.

Los autores concluyen que la valoración debe hacerse de forma global por equipos multidisciplinares.

En cuanto al tratamiento, los autores revisan las evidencias disponibles de los diferentes fármacos disponibles:

Los corticoides cada vez tienen un uso más restringido y muchas veces limitado a problemas concomitantes. Respecto a los inmunosupresores ya sabemos las limitaciones de ciclofosfamida y micofenolato. Respecto a los monoclonales, han mostrado cierta utilidad, rituximab y tocilizumab, sobre todo a la hora de detener la progresión de la enfermedad. El trasplante de célula hematopoyéticas puede ser una opción, pero también con pocas evidencias a su favor.

El uso de un antifibrótico, especialmente nintedanib, asociado o no a antiinflamatorios (micofenolato), ha demostrado disminuir la pérdida de CVF en pacientes con un patrón fibrosante progresivo.

Cuando comenzar el tratamiento de un paciente con ES y EPI sigue siendo un dilema. Los pacientes estables, después de 10 años de evolución no se beneficiarán de tratamiento activo.

Algunos pacientes progresarán a pesar del tratamiento y pueden ser candidatos al trasplante de pulmón.

## Comentarios

Es un artículo de revisión normalito cuyo título levanta expectativas que no se cumplen. Yo al menos, no soy capaz de encontrar una guía práctica de manejo, sino las clásicas recomendaciones sobre las limitaciones de la terapia de la que disponemos en la actualidad. Lo malo de la enfermedad es que la mejor forma de saber cómo va a ir en el futuro nos lo marca cómo ha evolucionado en los meses previos.

## EVALUACIÓN DE LA PIEL CON ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA. ¿TENEMOS ALGO MÁS QUE EL ÍNDICE DE RODNAN?

Camelia Palici, Paulina Lucia Ciurea, Cristina Elena Bitu, et al. J Pers Med 2024, 14, 734.

En este estudio se analiza los cambios de la esclerosis de la piel en pacientes con esclerodermia (ES) en comparación con controles y compara también las formas limitadas con las difusas.

Hasta ahora sólo se ha contado con el índice de Rodnan para la valoración de la esclerosis de la piel en los pacientes con esclerodermia (ES). Este método es bastante subjetivo, por lo que está apareciendo estudios con ecografía. Ésta podría medirlo con más precisión y de un modo más objetivo. Usando un transductor de alta frecuencia es posible distinguir las tres capas de la piel: epidermis, dermis e hipodermis. En las fases iniciales, la ecografía muestra el componente edematoso de la piel como pérdida de ecogenicidad. También se puede examinar la elasticidad de la piel, con un elastógrafo.

Se trata de un estudio llevado a cabo durante 6 meses, y el reclutamiento se realizó a través de los pacientes que ingresaban consecutivamente en la clínica de reumatología.

El grupo de estudio lo formaban mujeres diagnosticada de esclerodermia con una evolución de menos de 5 años. Se excluyeron los pacientes con S. overlap. Se examinó la falange proximal del tercer dedo, el segundo espacio interfalángico, y el tercio distal del antebrazo, bilateral y longitudinalmente. El grosor de la piel se midió incluyendo las capas epidérmica y dérmica.

El estudio incluyó 20 pacientes diagnosticados de esclerodermia y 14 controles. Los pacientes de esclerodermia se subdividieron en dos grupos, en función del tipo de esclerodermia, 8 difusa y 12 limitada. La edad de los pacientes era de 57,4 años y la del grupo control 55,9. La mayoría de los pacientes tenían un historial de enfermedad de menos de un año, y sólo uno tenía 5 años. Todos los pacientes estaban con antagonistas del calcio y un 65% con inmunosupresores (micofenolato, metotrexate y ciclofosfamida).

Comparados con los controles, los pacientes con esclerodermia tenían mayor valor en las tres áreas, con diferencias estadísticas en la mano y en el antebrazo. El grosor medio de la piel era de 1.40 mm en pacientes con esclerodermia y 1.08 en el grupo control. El valor más alto se recogió en el antebrazo. Comparando los dos grupos de esclerodermia, había mayor grosor en la difusa en todas las áreas examinadas, con diferencia estadística sólo en la zona del antebrazo.

Si nos fijamos en las manifestaciones de la enfermedad las diferencias significativas se observaron sólo con la presencia de HTP en la forma difusa.

En conclusión, la ecografía de la piel es útil y accesible como método para diagnosticar y cuantificar la fibrosis dérmica en la esclerodermia. Sin embargo, hay debates sobre qué zona de la piel es mejor examinar. A pesar de que la piel de los dedos es el primer sitio afecto por el depósito excesivo de colágeno, el pequeño engrosa-

miento relativo de la dermis y la proximidad al hueso hace que se necesite un transductor de alta frecuencia y experiencia por parte del examinador. Por ello, se prefiere el examen de la superficie dorsal de la mano y del antebrazo, especialmente en la difusa.

La elastografía sólo puede ser de interés para la forma limitada. Sin embargo, la proximidad a la superficie ósea a nivel de los dedos puede que comprometa la correcta medición de la elasticidad en esta área, sugiriendo que puede que no sea una herramienta para medir la elasticidad del tejido en la esclerodactilia.

Trabajos futuros podrán la ecografía como una herramienta validada para monitorizar la respuesta al tratamiento con antifibróticos e inmunosupresores sobre todo en la realización de ensayos clínicos. Por otra parte, hay estudios que ya han demostrado que midiendo el grosor de la piel se puede predecir la afectación de los órganos, como la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar o la dismotilidad esofágica

Es importante llegar a establecer los valores de corte normales y relacionarlo con la edad, ya que el número de fibras de colágeno van disminuyendo con ésta.

### Comentarios

¿Por qué la importancia de este estudio? La esclerosis es un factor pronóstico de la enfermedad. Se sabe que la esclerodermia difusa presenta más riesgo de desarrollar crisis renales y enfermedad pulmonar intersticial. Y en la esclerodermia limitada, la afectación cutánea confiere una mayor probabilidad de desarrollar hipertensión pulmonar. Por el contrario, la mejoría de la esclerosis, mejora la supervivencia.

Hasta ahora teníamos el índice de Rodnan, que es una forma muy subjetiva de valorarla. La ecografía puede ser de gran ayuda al ser un método más objetivo, sobre todo a la hora de realizar ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA. GUÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

Ganesh Raghu, Sydney B Montesi, Richard M Silver, et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 209, Iss 2, pp 137–152, Jan 15, 2024. PMID: 37772985 PMCID: [PMC10806429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37772985/) DOI: 10.1164/rccm.202306-1113ST

El artículo pretende ofrecer una guía basada en la evidencia científica para la toma de decisiones en lo que respecta al tratamiento de la afectación pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica. Para ello, plantean una serie de cuestiones que intentan responder tras analizar las publicaciones al respecto. Incluyen estudios con pacientes diagnosticados de esclerodermia según los criterios de 1980 de American Rheumatology Association o bien los de 2013 de American College of Rheumatology and European Alliance of Associations of Rheumatology que además tiene afectación pulmonar en las pruebas de imagen (TACAR). A los pacientes incluidos se les clasifica como “diagnóstico inicial” (definido como diagnóstico reciente antes de empezar tratamiento), “enfermedad estable” y “enfermedad en progresión”. Consideraron progresión la presencia de dos de los siguientes criterios: 1) aumento de disnea o tos; 2) deterioro de las pruebas de función respiratoria (disminución de FVC  $\geq$  5% o de la DLCO  $\geq$  10%); 3) empeoramiento radiológico.

Cada terapia evaluada en el artículo se compara con placebo (PCB) y con lo que previamente los autores habían determinado como tratamiento estándar en base a los estudios Scleroderma Lung Study I y II (ciclofosfamida o micofenolato asociados a medidas higiénicas para evitar microaspiraciones).

Los resultados son analizados por un comité internacional y multidisciplinar formado por neumólogos, reumatólogos y dos pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar.

Plantean las siguientes cuestiones:

1. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con ciclofosfamida (CTX)?
2. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con micofenolato (MMF/MPA)?
3. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con rituximab (RTX)?
4. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con tocilizumab (TCZ)?
5. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con nintedanib (NNT)?
6. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con nintedanib y micofenolato?
7. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con pirfenidona (PRF)?
8. ¿Se deben tratar los pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar con pirfenidona y micofenolato?

Las conclusiones del comité se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Conclusiones del comité

	FÁRMACO/COMBINACIÓN ESTUDIADO											
	CTX		MMF/MPA		RTX	TCZ	NNT	NNT + MMF/MPA			PRF	PRF + MMF/MPA
Estudios incluidos	5		7		3	5	3	3			1	1
Frente a	PCB	MMF/MPA	PCB	CTX	PCB	PCB	PCB	PCB	MMF/MPA	NNT	PCB	PRF
FVC	+	=	+	=	+	+	+	+	=	=	=	=
DLCO	=	-	+	=	=	=						=
Radiología				=	=	+						
mRSS	+		+		+	+	=	=	=	=	=	
Mortalidad	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=		
Efectos adversos graves	-	-	=	+	=	+	=		-		=	=
Calidad de vida	+	=	+	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Conclusión de los autores	Recomendación débil (con baja evidencia)		Recomendación fuerte (con baja evidencia)		Recomendación débil (con baja evidencia)			Faltan estudios	Faltan estudios			

mRSS Escala de Rodnan modificada

+ Diferencias estadísticamente significativas a favor del fármaco/combinación estudiado

- Diferencias estadísticamente significativas en contra del fármaco/combinación estudiado

= No diferencias estadísticamente significativas

Los autores resaltan la escasez de estudios y la baja calidad de los mismos para valorar la eficacia, seguridad, etc. de las distintas opciones terapéuticas. Muchos de los estudios incluidos no habían sido diseñados con este fin por lo que dificulta la interpretación de los datos y los tamaños muestrales eran pequeños. Por

otro lado, hay muchos aspectos aún sin analizar cómo puede ser la duración de los tratamientos, si hay o no diferencias entre los tres grupos de pacientes que establecen (reciente diagnóstico, enfermedad estable y enfermedad en progresión), vía de administración de los fármacos o formulación (MMF vs MPA), etc.

### Comentarios

El interés del artículo no es tanto su utilidad para decidir qué tratamiento elegir (cualquiera de las recomendaciones tienen baja evidencia) sino que pone de manifiesto todas las cuestiones sin resolver que aún hay y nos permite orientar futuras investigaciones.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica  
Zamora  
Pasadas



Nuria  
Navarrete  
Navarrete



Isabel  
Sánchez  
Berná

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

## EXPLORACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Salehi M, Zamiri A, Kim J, et al. *Int J Rheumatol* 2024 May 14;2024:5520927. doi: 10.1155/2024/5520927. PMID: 38774059; PMCID: PMC11108699.

La prevalencia de los trastornos neuropsiquiátricos en el SSp varía según los estudios por discrepancias en los métodos. Estos trastornos son manifestaciones primarias de la enfermedad, no siendo debidos a complicaciones de la misma, su tratamiento o un evento concurrente. Los trastornos del sueño en el SSp son muy comunes, estando relacionados con trastornos del estado de ánimo, dolor muscular y articular o interrupciones del sueño debido a la necesidad de hidratación, por lo que requieren de un enfoque integral. La psicosis y la catatonia no son tan frecuentes, pero hay estudios que revelan una asociación entre autoinmunidad y trastornos psicóticos. Se han descrito mejoría de estos síntomas tras la administración de prednisona e IS. A tener en cuenta que los medicamentos psicótropos tienen que administrarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues algunos de ellos pueden desencadenar afecciones

similares. Otro de los trastornos descritos es el TOC, pudiendo manifestarse como un síntoma inicial. Las citocinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y causar anomalías en la señalización serotoninérgica. Por otro lado, el SSp puede exacerbar los síntomas del TOC. Otras hipótesis sugieren una base genética compartida entre ambas entidades. También se ha descrito en el SSp mayor riesgo de trastorno bipolar. Estos síntomas pueden responder bien a los IS, pero hay que tener precaución con el uso de corticoides, ya que podrían desencadenar síntomas psicóticos. Varios estudios demuestran mayor prevalencia de ansiedad y depresión en SSp, siendo además más severas. Podrían influir una menor tolerancia al estrés y el malestar físico persistente, así como factores sociales como falta de apoyo. También se han implicado a las citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y a IL-6, al afectar a la producción de serotonina. Se han descrito asimismo lesiones frecuentes en la sustancia blanca, lesiones microvasculares e isquémicas y cambios en la conectividad entre la corteza somatosensorial y el tracto corticoespinal. Para abordar estos síntomas se recomiendan tratamientos dirigidos, sabiendo que pueden empeorar el síndrome seco por sus efectos anticolinérgicos. El ejercicio

físico es fundamental, al aumentar las endorfinas y proporcionar estimulación microeléctrica en el sistema nervioso. Muy importantes también las psicoterapias e intervenciones conductuales para que el paciente conozca más su enfermedad. El trastorno más común es la disfunción cognitiva o “niebla mental”, pudiendo afectar a la atención, memoria y a la velocidad en la que se procesa la información. Raramente evolucionan a demencia. Se ha encontrado una asociación entre los déficits cognitivos y la presencia de autoAc anti-SSA (antígeno A relacionado con el Ssp) y alteraciones en la RM. Parecen ser más comunes que el deterioro cognitivo asociado la edad, lo que puede deberse al daño inflamatorio subclínico. En cuanto a las causas se ha sugerido que los Ac antineuronales (Ac anti-NR2, Ac anti-P y Ac AQP-4) pueden afectar al SNC.

### Comentarios

El diagnóstico de estas entidades es difícil debido a falta de biomarcadores específicos y la superposición de síntomas con otros trastornos. Debemos tenerlos presentes para un diagnóstico temprano, a través de test específicos y de la historia clínica, y así poder ofrecer un tratamiento precoz e individualizado encaminado a mejorar los síntomas y calidad de vida de los pacientes.

## AUMENTO DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO AL ANALIZAR DISTINTAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Van Ginkel MS, Nakshbandi U, Arends S, et al. *Arthritis Rheumatol* 2024 Mar; 76(3):421-428. Doi: 10.1002/art.42723. PMID: 37791984.

Los criterios de clasificación del síndrome de Sjögren (SS) comparten la obligatoriedad de cumplir al menos un criterio mayor; según los criterios ACR-EULAR 2016: positividad de autoanticuerpos propios del SS (antiRo60/SSA) y/o la confirmación anatomopatológica en biopsia de glándula salival menor (focus score (FS)  $\geq 1$ ).

El focus linfocitario se define como el hallazgo en la muestra de glándula salival menor de un infiltrado periductal  $\geq 50$  linfocitos, definiéndose el FS según el número de focus linfocitarios visibles en 4mm<sup>2</sup> de tejido glandular. El hallazgo de FS  $\geq 1$  se considera positivo para SS, pudiendo también encontrarse en personas sanas ( $\leq 15\%$ ), mayor edad, receptores de trasplante de médula ósea, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C y en otras enfermedades autoinmunes no SS (miastenia gravis). Por tanto, las biopsias salivales pueden tener resultados falsamente positivos o falsamente negativos (no todos los pacientes con SS tienen FS  $\geq 1$ ).

En los pacientes con SS se pueden encontrar otras alteraciones histopatológicas típicas de la enfermedad, en ocasiones incluso más específicas que FS, derivadas de la hiperactividad de los linfocitos B: lesiones linfoepiteliales (LEL), resultado de la hiperplasia ductal con infiltración de linfocitos B intraepiteliales; descenso relativo de células plasmáticas IgA ( $\leq 70\%$ ) respecto al total de células plasmáticas IgA-IgG; y centros germinales (agregados  $\geq 5$  células BCL6+).

En este estudio, realizado en un hospital de tercer nivel de los Países Bajos, se analiza la precisión diagnóstica que ofrece el combinar estos cuatro hallazgos histopatológicos típicos del SS.

La selección de pacientes se realizó en base a un panel de expertos, considerado gold-standard, que emitía el diagnóstico de SS o no-SS tras valorar variables clínicas, serológicas, pruebas oculares y orales, y FS  $\geq 1$  (en caso de existir biopsia previa). Se incluyeron un total de 103 pacientes, 38 clasificados como SS y 65 como no-SS según el panel de expertos. A todos ellos se realizó biopsia salival menor y se analizaron los distintos hallazgos histológicos descritos.

Entre los resultados se describe que la coexistencia de  $\geq 2$  características histológicas aumentaba la especificidad de la técnica al 100%, manteniendo una sensibilidad similar a la que ofrece el FS  $\geq 1$  de forma aislada. Al sustituir el criterio anatomopatológico ( $\geq 2$

hallazgos histopatológicos típicos en lugar de FS  $\geq 1$ ) se consigue aumentar la precisión diagnóstica de la biopsia de glándula salival menor y, con ello, mejorar el rendimiento de la clasificación ACR/EULAR, aumentando la especificidad en la cohorte estudiada del 84% al 95%, con similar sensibilidad (90%, frente al 92%). De este modo se consiguen disminuir tanto los falsos positivos como los falsos negativos derivados del resultado histológico.

### Comentarios

Los pacientes con SSp presentan anticuerpos típicos positivos en el 60-80% de los casos, existiendo un porcentaje de pacientes seronegativos. En ese subgrupo de pacientes está indicada la realización de una biopsia salival, cuyo análisis optimizado consigue aumentar la precisión de los criterios empleados, con alto impacto diagnóstico y terapéutico en el paciente con SS.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## EN PACIENTES CON SAF Y TROMBOSIS ARTERIAL LA COMBINACIÓN DE ANTICOAGULANTES ANTI-VITAMINA K Y ANTIAGREGACIÓN PUEDE PREVENIR EFICAZMENTE LA RECURRENCIA TROMBÓTICA GLOBAL

Attachaipanich T, Aungsusiripong A, Piriyaakuntorn P et al. *Front. Med.* 10:1196800. doi: 10.3389/fmed.2023.1196800.

La estrategia óptima de la tromboprofilaxis arterial en el síndrome antifosfolípido (SAF) continúa siendo controvertida. Se ha realizado un metaanálisis comparando la efi-

cacia y la seguridad de diferentes estrategias en trece estudios (seis de ellos aleatorizados) que incluyeron 719 participantes con SAF que fueron diagnosticados del síndrome tras un evento trombótico arterial.

En comparación con el tratamiento antiagregante en monoterapia (TAM), el uso combinado de un antiagregante y warfarina (TAW) mostró una reducción significativa de la recurrencia global de trombosis (RR 0,41, 95% CI 0.20 - 0.85). El tratamiento antiagregante doble (TAD) se asoció a un menor riesgo de recurrencia de la trombosis arterial en comparación al TAM, si bien sin diferencias estadísticamente significativas (RR 0.29, 95% CI 0.08 - 1.07). El tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se asoció con un aumento significativo del riesgo de recurrencia de la trombosis arterial (RR 4.06, 95% CI 1.33 - 12.40) en comparación al TAM. No se observaron diferencias significativas en la presencia de episodios de hemorragia mayor entre las estrategias antitrombóticas estudiadas.

### Comentarios

Sobre la base de estos resultados, la combinación de warfarina (o por analogía, en nuestro medio, de acenocumarol) y antiagregación simple parece una aproximación eficaz en la prevención global de la recurrencia trombótica en el SAF con eventos arteriales. Los autores señalan que la doble antiagregación ha mostrado resultados prometedores en la prevención de la recurrencia de la trombosis arterial, si bien ello debería ser confirmado en futuros estudios diseñados al efecto. Por el contrario, el uso de ACOD se asocia a un significativo aumento de la recurrencia trombótica arterial.

Las actuales directrices EULAR 2019 sobre manejo del SAF en adultos (doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213) sugieren que en los pacientes que presentan trombosis arterial recurrente a pe-

sar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes orales anti-tamina K (AVK), puede optarse por aumentar el rango de INR a 3-4, añadir AAS o considerar el cambio a heparina de bajo peso molecular.

Como conclusión, en pacientes con SAF que han presentado un evento arterial, la asociación de warfarina y un antiagregante plaquetario se ha mostrado como un régimen eficaz en la tromboprofilaxis secundaria global (arterial y venosa). Aunque los autores concluyen acerca de la necesidad de realizar más estudios aleatorizados de alta calidad o grandes registros para determinar el tratamiento óptimo en esta población, la realidad es que estos estudios podrían tardar en diseñarse o en llevarse a cabo. Un modo de sortear estas carencias es seguir las recomendaciones EULAR de 2019, que suponen un consenso que ofrece fiabilidad y seguridad en la atención a los pacientes con SAF basadas en las evidencias disponibles. Sin embargo, y de modo particular tras el fracaso de los ACOD en la protección arterial en pacientes con SAF, la tromboprofilaxis secundaria arterial (pero no la venosa) continúa siendo una de las asignaturas pendientes en el manejo de los pacientes con este síndrome. En todo caso, de realizarse, el diseño de futuros estudios podría tener en consideración la naturaleza del trombo arterial (rico en plaquetas y por tanto “prevenible o tratable” con antiagregantes) frente al venoso (con elevada proporción de fibrina y, en consecuencia, más “sensible” a cualquier tratamiento anticoagulante oral). Además, y para añadir complejidad, los eventos trombóticos arteriales pueden estar mediados por procesos intercurrentes, relacionados con el SAF (por ejemplo, una endocarditis de Libman Sacks) o independientes del mismo (ictus de naturaleza y origen conocido o no, pero en todo caso análogos a los que suceden en vida real en pacientes sin síndrome antifosfolípido).

### LA HIDROXICLOROQUINA PODRÍA SER MÁS EFICAZ EN LA PACIENTE LÚPICA GESTANTE QUE EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

Hu Z, Gao R, Huang W et al. J. Clin. Med. 2023, 12, 485. <https://doi.org/10.3390/jcm12020485>.

Los autores realizan un metaanálisis de ensayos clínicos (uno) y estudios observacionales (trece) del efecto que sobre la actividad lúpica, la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) podría ejercer la hidroxicloroquina (HCQ) en gestantes con LES y en aquellas con positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) o con síndrome antifosfolípido (SAF).

Se estudiaron un total de 1764 embarazos, 709 en el grupo de HCQ y 1055 en el grupo control. En pacientes tratadas con HCQ, el riesgo de desarrollar una actividad lúpica elevada durante el embarazo disminuyó (RR 0.74, 95% CI: 0.57-0.97,  $p = 0.03$ ), y al analizar la preeclampsia, el riesgo de presentarla también fue menor (RR 0.54, 95% CI: 0.37-0.78,  $p = 0.001$ ). El análisis del riesgo de preeclampsia por subgrupos mostró la existencia de significación estadística favorable de HCQ en pacientes con LES (RR 0.51, 95% CI: 0.34-0.78,  $p = 0.002$ ), pero no en pacientes con SAF o portadoras de AAF (RR 0.66, 95% CI: 0.29-1.54,  $p = 0.34$ ). En el caso del RCIU, la disminución de su incidencia no fue significativa globalmente (RR 0.80, 95% CI: 0.47-1.35,  $p = 0.46$ ), ni por subgrupos (LES, RR 0.74, 95% CI: 0.40-1.36,  $p = 0.33$ ; SAF/AAF, RR: 1.26, 95% CI: 0.34-4.61,  $p = 0.73$ ).

Los autores concluyen que la HCQ podría disminuir la actividad clínica y prevenir la preeclampsia en pacientes lúpicas; sin embargo, el antimalárico no ejercería un papel protector o no mejoraría el pronóstico gestacional en pacientes con SAF o en portadoras de AAF.

## Comentarios

Los autores tratan de explicar la razón de los diferentes efectos de HCQ observados en los pacientes con LES y SAF y, de modo particular, sobre la preeclampsia y el RCIU. Se ha descrito que la HCQ puede desempeñar un papel en la inmunomodulación, la protección endotelial y la regulación metabólica a través de diferentes vías, protegiendo la función placentaria y reduciendo la incidencia de complicaciones trombóticas e inflamatorias mediadas por la placenta. En cuanto a la inmunomodulación y los efectos antiinflamatorios, la HCQ puede inhibir los receptores Toll-like y la producción de citocinas proinflamatorias. Además, la HCQ puede proporcionar un entorno alcalino para estabilizar la membrana lisosomal e inhibir la quimiotaxis, la fagocitosis y la presentación de antígenos. En cuanto a la protección endotelial, la HCQ puede prevenir la disfunción endotelial al inhibir la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM) e inhibir la agregación plaquetaria. Además, se ha señalado que podría interferir en el efecto trombogénico de los AAF.

La preeclampsia y el RCIU comparten algunos procesos patogénicos, como la disfunción endotelial acelerada y la hipoxia e inflamación de la placenta. Sin embargo, en las gestantes que desarrollan preeclampsia, frente a las que presentan RCIU, podrían existir niveles más elevados de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1, VCAM-1), así como del factor de crecimiento placentario (PIGF). Estas diferencias podrían dar lugar a respuestas variables a los fármacos empleados durante la gestación, como sería el caso de la HCQ.

Las pacientes con LES y SAF también tienen similitudes y diferencias patogénicas. La trombocitopenia y la activación del sistema del complemento ocurren tanto en pacientes con LES como con SAF. En el LES, los síntomas y las complicaciones pueden explicarse por procesos inflamatorios tisulares

de órgano mediados por inmunocomplejos, y los factores de riesgo específicos de complicaciones obstétricas incluyen el brote lúpico y la nefritis. En las pacientes con SAF, la trombogénesis y la disfunción placentaria causadas por los AAF suponen una base patogénica relevante en el desarrollo de la morbilidad gestacional. Para explicar el diferente efecto de HCQ encontrado por los autores en gestantes lúpicos frente a aquellas con SAF o portadoras de AAF, se debe sostener que el antimalárico no actuaría del mismo modo o con igual intensidad frente a los mecanismos moleculares implicados en la génesis de las complicaciones obstétricas en ambos grupos de pacientes.

En todo caso, estos resultados están de acuerdo con las guías EULAR y ACR, que recomiendan que las pacientes con LES reciban HCQ de forma preconcepcional y durante todo el embarazo, mientras que solo en las pacientes con SAF refractario se debe considerar la HCQ, asociada al tratamiento estándar con AAS y heparina de bajo peso molecular (Ann. Rheum. Dis. 2019, 78, 1296–1304; Ann. Rheum. Dis. 2019, 78, 736–745; Arthritis Rheumatol 2020, 72, 529–556).

## LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS AUMENTA EL RIESGO DE ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA EN PACIENTES LÚPICOS

Siyun Chen S, Zhou Y, Wang Ch et al. *Clinical and Experimental Medicine* (2024) 24:147. doi.org/10.1007/s10238-024-01406-z.

Este metaanálisis valora el impacto de la presencia e influencia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en el desarrollo de enfermedad valvular cardíaca en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Se incluyeron 25 estudios con 8089 pacientes lúpicos de los que 919 tenían alteraciones morfológicas en las válvulas cardíacas. La presencia de AAF suponía un incremento en el riesgo de enfermedad valvular (OR = 2.24, 95% CI: 1.58–3.18,  $p < 0.001$ ). El anticoagulante lúpico (AL) se asociaba a un mayor riesgo (OR = 4.90, 95% CI: 2.26–10.60,  $p < 0.001$ ); la positividad de los anticardiolipina (aCL) suponía un riesgo doble (OR = 2.69, 95% CI: 1.47–4.93,  $p = 0.001$ ) y el riesgo era elevado pero menor en el caso de los portadores de antibeta-2 glicoproteína I ( $\alpha\beta 2\text{GPI}$ ) (70%; OR = 1.70, 95% CI: 1.17–2.45,  $p = 0.005$ ). Se observó que la mitral era la válvula más frecuentemente afectada (27%), siendo la asociación más habitual en pacientes con positividad de los AAF (33% vs. 16% en seronegativos,  $p = 0.053$ ). La afectación aórtica y tricúspide fue del 13% vs. 5.42% ( $p = 0.147$ ) y del 12% vs. 8% ( $p = 0.039$ ), respectivamente. La pulmonar se observó afectada en una muy baja proporción tanto en seropositivos como seronegativos (1%). Los autores concluyen que la presencia de AAF se asocia a un significativo aumento del riesgo de enfermedad cardíaca valvular en el LES y, por tanto, es necesaria una valoración cardíaca periódica en pacientes con lupus y positividad de AAF.

## Comentarios

Este trabajo subraya el papel crítico de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en el desarrollo o en la evolución de la enfermedad valvular cardíaca en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

El diferente impacto de los subtipos de AAF en la enfermedad valvular podría sugerir la necesidad de un manejo personalizado en su diagnóstico y seguimiento. En todo caso, la ecocardiografía tiene un papel esencial en el diagnóstico temprano de la enfermedad valvular, así como en su monitorización, siendo cierto que no hay un tratamiento médico establecido que haya mostrado estabilizar el daño

valvular y que una recomendación principal puede ser la indicación de anticoagulación con la finalidad de limitar o tratar de evitar las complicaciones tromboembólicas asociadas a la valvulopatía (Yoo BW, Won SW, Song JJ et al. *Lupus*. 2020;29:1115-20. doi: 10.1177/0961203320930097).

Los autores del trabajo que comentamos señalan, de un modo especulativo, que el diferente impacto de cada AAF en la valvulopatía del paciente con LES se debería a mecanismos fisiopatológicos particulares en cada uno de ellos, que implicarían grados variables de daño endotelial, de efecto proinflamatorio mediado por citocinas y procesos trombóticos de distinta intensidad sobre el endocardio valvular.

Podría llamar la atención que la valvulopatía lúpica no forma parte de los criterios de clasificación EULAR 2019 del LES (Arthri-

tis Rheumatol. 2019;71:1400-12. doi: 10.1002/art.40930), mientras que constituye el dominio 5 de los recientes criterios ACR/EULAR del SAF (Arthritis Rheumatol. 2023;75:1687-1702. doi: 10.1002/art.42624). Esta discordancia en la inclusión o no de la valvulopatía como criterio clasificatorio en ambas entidades, LES y SAF, no ha sido suficientemente explicada, residiendo su interés en la particular importancia de esta complicación en los pacientes que la padecen (embolismo, deterioro de la función cardíaca, sobreinfección y/o necesidad de cirugía en pacientes seleccionados).

Finalmente, las recomendaciones de EULAR en pacientes con SAF y/o con LES no recogen la necesidad específica de realizar un cribado de enfermedad cardíaca. En este sentido, las recomendaciones de EULAR para la prevención y el tratamiento del SAF en adultos se-

ñalan que debe realizarse un perfil de AAF y que se debe reconocer la existencia de complicaciones trombóticas y/u obstétricas, la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES, y la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, si bien no hacen referencia al cribado de valvulopatía en pacientes con este síndrome o en portadores de AAF (*Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213). En el caso del LES, las recomendaciones EULAR recogen que la actividad de la enfermedad lúpica debe evaluarse en cada visita, con una valoración del daño orgánico al menos una vez al año utilizando instrumentos validados, si bien, nuevamente, no se señala la necesidad específica del despistaje de enfermedad valvular en estos pacientes (*Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29. doi:10.1136/ard-2023-224762).

# ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina  
Borrachero  
Garro



Ignacio  
Martín  
Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.  
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

## DESAFÍOS Y DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

Bateman, Adrian C., and Emma L. Culver. *Semin Diagn Pathol*. 2024 Mar;41(2):45-53. doi: 10.1053/j.semdp.2023.

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una condición que se caracteriza por la presencia de inflamación crónica y fibrosis en los tejidos afectados. El diagnósti-

co de la enfermedad relacionada con Ig G4 se basa en 2 pilares, los hallazgos clínico-radiológicos junto con la histología característica, siendo la elevación de los niveles de IgG4 en plasma de utilidad para su sospecha o como posible biomarcador de actividad, pero no específica de esta enfermedad. El diagnóstico puede ser complicado, especialmente cuando la presentación clínica es inusual y/o cuando las características histológicas

no son típicas. Existe además, una amplia gama de otras condiciones (neoplásicas y no neoplásicas) que pueden imitar la IgG4-RD, tanto a nivel clínico como histológico. En estas situaciones, el diagnóstico puede lograrse después de una cuidadosa valoración clínico-patológica multidisciplinaria.

Este artículo, describe el papel del estudio histológico en el diagnóstico de la IgG4-RD, discute algunas de las dificultades prácticas

que pueden encontrarse y ofrece una visión de la variedad de condiciones no asociadas con IgG4-RD que pueden imitarla en el ámbito clínico y/o histológico. Se destaca la necesidad de interpretar las características histológicas en el contexto del cuadro clínico global del paciente.

Desde el punto de vista histológico en 2011 se acordaron tres características histopatológicas clave: (1) infiltración linfoplasmocítica densa; (2) fibrosis estoriforme (en patrón de tejido de cestería) y (3) flebitis obliterativa. El diagnóstico requiere también la presencia de células plasmáticas prominentes positivas para IgG4 y una proporción de células plasmáticas IgG4-positivas/IgG-positivas superior al 40 %.

Dentro de estos criterios, según el sitio de afectación y el número de características morfológicas clave presentes, el nivel de certeza en términos histopatológicos se describe como "altamente sugestivo", "probablemente compatible" o "evidencia histopatológica insuficiente" para IgG4-RD.

-En cuanto a los criterios morfológicos clave los más comúnmente observadas son el infiltrado de células inflamatorias (1) y la fibrosis estoriforme (2), mientras que la flebitis obliterativa (3) se observa con menos frecuencia.

- (1) Aunque la inflamación es típicamente densa, puede ser menos intensa en algunos casos, por ejemplo, debido a la variabilidad en el muestreo dentro de una biopsia pequeña o después de un tratamiento parcial.
- (2) La fibrosis se caracteriza típicamente por un patrón estoriforme, sin embargo, el estroma fibroso a veces puede ser menos celular y más hialino, por ejemplo, en casos de larga duración donde se ha depositado colágeno denso.
- (3) La flebitis obliterativa se caracteriza por la infiltración linfocítica en las paredes de las venas, con un engrosamiento fibrótico y una oclusión parcial o completa del lumen. Este infil-

trado puede ser especialmente notable cuando las venas con paredes musculares prominentes están involucradas. A veces, la infiltración linfocítica de las paredes venosas está presente, pero sin oclusión del lumen y en este contexto, el término "flebitis linfocítica" puede ser más apropiado.

- (4) Los eosinófilos están característicamente presentes en forma variable en los tejidos afectados, aunque no forman parte de la tríada morfológica clave. Es de interés que hasta el 40 % de los pacientes con IgG4-RD también tengan antecedentes de atopía.

Por otra parte, pueden existir variaciones en las apariencias morfológicas típicas en ciertos sitios, por ejemplo, cuando afecta a las glándulas lacrimales, generalmente se manifiesta como una inflamación linfoplasmocítica sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterativa. En el páncreas y los pulmones, puede mostrar arteritis obliterativa en lugar de flebitis obliterativa. La presencia de un infiltrado neutrofílico prominente o granulomas, generalmente desviaría el diagnóstico hacia otra condición distinta de la IgG4-RD, aunque a veces pueden observarse en los ganglios linfáticos y en la afectación salival. Las características histológicas encontradas en los ganglios linfáticos son particularmente diversas con patrones descritos como, inflamación linfoplasmocítica "clásica" y fibrosis estoriforme, hiperplasia folicular, apariencias similares a las del síndrome de Castleman, transformación progresiva de los centros germinales y expansión intrafolicular.

-En cuanto al umbral de células plasmáticas IgG4 positivas, el número mínimo requerido para el diagnóstico de IgG4-RD sugerido en los criterios histológicos consensuados, se expresa generalmente como el número promedio de dichas células por campo de microscopio a gran aumento (HPF) en los tres campos que contienen la mayor cantidad de estas células. En

algunos sitios anatómicos difiere entre biopsias y muestras de resección, siendo necesario un conteo menor en las biopsias debiendo interpretarse de manera flexible. Los métodos de conteo celular basados en inteligencia artificial, probablemente se volverán comunes en el futuro.

-El concepto de la ratio de células plasmáticas IgG4/IgG se creó para reducir el riesgo de sobrediagnóstico de IgG4-RD en situaciones donde hay un infiltrado linfoplasmocítico denso, que puede contener células plasmáticas IgG4-positivas prominentes como un hallazgo incidental. Se eligió una proporción mínima del 40 % como umbral pragmático en este contexto. A veces la interpretación de las preparaciones puede suponer un desafío por la dificultad de conteo en las tinciones. Los métodos de hibridación in situ (ISH) pueden facilitar esta evaluación. Se ha sugerido el uso de un marcador alternativo de células plasmáticas en inmunohistoquímica, como el CD138.

Muestras: La toma de muestras histológicas de algunos órganos, como el retroperitoneo, la aorta y las meninges, puede ser difícil y no está exenta de riesgos. En algunos casos, pueden ser pequeñas y no representativas, y los artefactos pueden hacer que la interpretación de IgG4 e IgG sea casi imposible. También puede ser problemático cuando se biopsian lesiones más antiguas, ya que estas pueden mostrar menos cambios característicos debido a la disminución del infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico, fibrosis menos celular y menor afectación difusa del tejido. La ausencia de fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa es una de las principales fuentes de dificultad diagnóstica.

En cuanto a las características clínicas, la sospecha de IgG4-RD puede ser un desafío, ya que se presenta a múltiples especialistas con características a menudo desconectadas y simula una serie de procesos malignos e inflamatorios importantes.

Existen una serie de enfermedades que son grandes imitadoras de la IgG4-RD con algunos hallazgos histológicos similares en relación sobre todo con el aumento de IgG4 e incluso con una ratio IgG4/IgG elevada, pero que no cumplen de forma estricta los criterios para la misma. En el artículo se describen de forma concreta estas patologías y sus hallazgos histopatológicos organizados según los cuatro fenotipos clínicos característicos de la IgG4-RD propuestos en los Criterios de Clasificación ACR/ EULAR para la IgG4-RD (2019) (pancreato-hepático-biliar, retroperitoneal y aórtico, cabeza y cuello, Mikulicz y sistémicas). Cada vez además, hay más evidencia de que la IgG4-RD y otras enfermedades autoinmunes sistémicas y algunas neoplasias pueden coexistir.

En los últimos 15 años, se han desarrollado varios criterios consensuados que reúnen criterios

histológicos y clínicos con el fin de aumentar la precisión en el diagnóstico de la IgG4-RD. Aun así, existe cierta inespecificidad y se advierte con el uso de los mismos, de un potencial tanto de supra como de infradiagnóstico. En situaciones de dudas diagnósticas dada la inespecificidad de los parámetros analíticos podría intentar identificarse nuevos sitios para realizar biopsias mediante pruebas de imagen y avanzar en el diagnóstico. La tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-CT) puede revelar la afectación de órganos clínicamente asintomáticos y la actividad de la enfermedad.

### Comentarios

La importancia de la correlación e integración clínico-patológica es fundamental en el diagnóstico preciso y fiable de enfermedades como la IgG4-RD. Se recomienda un diá-

logo cuidadoso entre el clínico tratante y el patólogo informante para guiar la interpretación de los hallazgos histológicos y una evaluación multidisciplinar. Esto es particularmente importante:

1. Al intentar distinguir la IgG4-RD de otras condiciones inflamatorias, infecciosas y malignas que pueden presentar un aumento en el recuento de células plasmáticas IgG4-positivas en suero y/o tejido.
2. Cuando un paciente ha recibido terapia con glucocorticoides o inmunosupresores antes de la toma de muestras, lo que puede enmascarar los hallazgos histopatológicos clásicos y presentar un fenotipo menos "inflamatorio".
3. En el contexto de una enfermedad prolongada con un componente fibroso marcado, pero sin células plasmáticas IgG4-positivas prominentes..

# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan  
González  
Moreno



Inés  
Losada  
López

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

## RECOMENDACIONES DE EULAR/PRES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE STILL, QUE COMPRENDE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA Y LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Bruno Fautrel, Stéphane Mitrovic, Arianna De Matteis et al. Ann Rheum Dis 2024;0:1-14

En 2022, EULAR y PRÉS deciden unir sus esfuerzos para desarrollar guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA).

Fruto de este trabajo conjunto surgen unas recomendaciones generales y específicas.

Dentro de las **recomendaciones generales**: (a) el reconocimiento de la AIJs y la ESIA como una úni-

ca enfermedad llamada Enfermedad de Still (ES); (b) la necesidad de que los objetivos y estrategia del tratamiento deben basarse en la toma de decisiones compartidas entre los padres/pacientes y el equipo tratante; (c) la importancia de ajustar el tratamiento a la meta, evaluando la actividad de la enfermedad y adaptando la terapia; (d) el síndrome de activación macrofágica (SAM) debe detectarse y tratarse precozmente.

Dentro de las **recomendaciones específicas**:

- Con respecto al diagnóstico: (1) Se deben utilizar definiciones operativas para identificar a los pacientes con ES: Fiebre, exantema, afectación musculoesquelética y elevación sérica de los parámetros inflamatorios (leucocitosis neutrofílica, aumento de la PCR y la ferritina); (2) la elevación marcada de IL-18 y/o S100 respalda firmemente el diagnóstico y se deben medir si están disponibles; (3) se deben considerar diagnósticos alternativos, como neoplasias, infecciones, otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas y trastornos autoinflamatorios monogénicos.
- Con relación a los objetivos y plazos: (4) Se define la enfermedad clínicamente inactiva (ECI) como la ausencia de síntomas de la enfermedad y VSG o PCR normales. La remisión se define como un período de al menos 6 meses con ECI; (5) para alcanzar el objetivo final (remisión sin fármacos), se recomiendan objetivos intermedios a alcanzar a la semana, 4 semanas, 3 y 6 meses.

- Con respecto a los tratamientos: (6) Para evitar el uso prolongado de glucocorticoides (GC) sistémicos se debe priorizar el uso de inhibidores de IL-1 e IL-6; (7) y hacerlo lo antes posible; (8) se debe lograr el mantenimiento de ECI sin GC de 3 a 6 meses antes de iniciar la reducción gradual de FAMEb
- Respecto a las complicaciones: (9) dado que en cualquier momento de la enfermedad pueden aparecer complicaciones graves/potencialmente mortales (SAM o enfermedad pulmonar, EP), los pacientes deben ser controlados activamente; (10) considerar el SAM en pacientes con fiebre persistente, esplenomegalia, ferritina elevada o en aumento, recuentos celulares inapropiadamente bajos, pruebas de función hepática anormales, CID y triglicéridos elevados o en aumento; (11) el tratamiento del SAM debe incluir GC en dosis altas y se deben considerar en la terapia inicial tratamientos como anakinra, ciclosporina y/o inhibidores de IFN $\gamma$ ; (12) la EP debe ser buscada activamente, a través de síntomas clínicos, pruebas de

función pulmonar y TAC de alta resolución; (13) la presencia de factores de riesgo o el desarrollo de la EP en la ES no debe considerarse una contraindicación para los inhibidores de IL-1 o IL-6; (14) los pacientes difíciles de tratar, con SAM y EP deben ser manejados en colaboración con centros expertos en ES.

### Comentarios

Artículo de obligada lectura. Este es el primer conjunto de recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con ES en todas las edades. Este esfuerzo reconcilia las opiniones y posiciones de los pediatras y los reumatólogos de adultos. Es importante destacar que este esfuerzo establece nuevos objetivos para abordar cuestiones clave con el fin de lograr un tratamiento óptimo del paciente: un conjunto común de criterios de diagnóstico/clasificación, posiblemente incluyendo biomarcadores modernos, una medida común de la actividad de la enfermedad y una mejor comprensión de las vías patogénicas, con especial atención a los pacientes difícil de tratar, con SAM y EP.

# GENÉTICA



Carlos Rangel



Javier Martín Ibáñez

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

## TERAPIA ALOGÉNICA CON CD19 CAR-T EN PACIENTES CON MIOPATÍAS GRAVES Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

Wang X, Wu X, Tan B, et al. Cell. 2024;187(18):4890-4904.e9. doi:10.1016/j.cell.2024.06.027.

La inmunoterapia con células CAR-T dirigidas al marcador de células B CD19 ha mostrado gran potencial en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Entre los principales objetivos de esta terapia se encuentran reducir la

toxicidad, los efectos secundarios y las recaídas que suelen ocurrir con otros tratamientos, como el uso de moléculas pequeñas dirigidas y tratamientos biológicos (anticuerpos monoclonales). Las terapias CD19 CAR-T están sien-

do investigadas actualmente para el tratamiento de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica (SSc) y la artritis reumatoide, entre otras. Para llevar a cabo este tipo de tratamiento, inicialmente se recolectan linfocitos del propio paciente a través de leucaféresis, en el que se separan los leucocitos mediante centrifugación, mientras que los eritrocitos y el resto de componentes de la sangre se devuelven a la circulación. A continuación, las células T se aíslan y son modificadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *chimeric antigen receptor*) que reconozca el marcador CD19, expresado en células B. Posteriormente, las células CAR-T son cultivadas *in vitro* y se reinyectan en el paciente. La recolección de células T del propio paciente, y su consiguiente producción de células CAR-T autólogas, evita el rechazo y una respuesta inmunitaria descontrolada que pudiera poner en riesgo la vida del paciente. Sin embargo, la creación de células CAR-T autólogas no permite su producción a gran escala.

En este estudio, los autores emplean un novedoso enfoque donde desarrollan células CAR-T alogénicas dirigidas contra CD19 en un paciente de miopatía inmunomediada (IMNM) y dos pacientes de SSc cutánea difusa. Cabe destacar que para esta terapia se incorporó un paso adicional de edición genética mediante CRISPR-Cas9, lo cual permite una mayor capacidad de silenciamiento génico en las células. Esta herramienta permite modificar genes de una manera precisa utilizando la proteína Cas9 y una secuencia guía de ARN para cortar el ADN en el lugar específico de interés. A través de la tecnología CRISPR-Cas9 se inactivaron genes clave como HLA-A y HLA-B, con el objetivo de reducir el riesgo de rechazo inmunológico por parte del receptor. Además, se

eliminó el gen TRAC, que codifica la cadena constante del receptor de células T, para impedir que las células T alogénicas ataquen los tejidos del receptor y provoquen la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por las siglas en inglés de *Graft-Versus-Host-Disease*). También se inactivó el gen PD-1, que regula la inhibición de las células T, para mejorar la capacidad de las CAR-T de combatir eficazmente las células B sin que se agoten rápidamente.

Los resultados muestran una profunda depleción de células B en los tres pacientes y la consiguiente reducción significativa de los niveles de autoanticuerpos. Además, esto se vio reflejado en una mejora clínica significativa a lo largo de los seis meses de seguimiento en todos los participantes. En el caso del paciente de IMNM, se evidenció una notable disminución en la intensidad de los edemas y una completa remisión mantenida en el tiempo desde el mes 2 hasta el último mes de seguimiento (sexto mes), medida por el TIS (*total improvement score*) y otros parámetros clínicos como la fuerza muscular por el índice MMT-8 o la calidad de vida medida por el índice HAQ-DI. En cuanto a los pacientes con SSc cutánea difusa, se utilizó el índice ACR-CRIS, que incluye un conjunto de parámetros como el *modified Rodnan skin score* (mRSS, una medida del espesor de la piel), la capacidad vital y HAQ-DI, entre otros. En ambos casos, se registró una disminución progresiva de la actividad de SSc, alcanzando niveles mínimos al segundo mes tras la inyección y mantenidos en el tiempo hasta el último mes de seguimiento (sexto mes).

Es importante resaltar que, además, este tratamiento alogénico no supuso síntomas agudos o crónicos de GVHD. Por otra parte, ninguno de los tres pacientes experimentó efectos tóxicos adicionales, como el síndrome de libe-

ración de citoquinas o el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras.

## Comentarios

La terapia con células CAR-T alogénicas representa un avance significativo en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. A diferencia de las terapias autólogas, que son personalizadas para cada paciente, las células CAR-T alogénicas se obtienen de donantes sanos y pueden producirse a gran escala, lo que reduce costos y tiempos de espera. Esta disponibilidad inmediata es crucial para pacientes con enfermedades de rápida progresión.

El uso de células alogénicas plantea desafíos como la posibilidad de que el sistema inmunológico del paciente las rechace o que causen GVHD. No obstante, este estudio demuestra que el empleo de células CD19 alogénicas, combinadas con estrategias de edición genética como CRISPR, puede superar estas limitaciones. Los resultados muestran que estas células persisten en el organismo y eliminan eficazmente las células B causantes de la enfermedad, sin provocar efectos secundarios graves. Sin embargo, se requieren más investigaciones para optimizar su uso y garantizar su seguridad a largo plazo. Entre las futuras líneas de investigación se incluyen evaluar la seguridad de dosis más altas, ampliar el tamaño de la cohorte de estudio, y emplear múltiples donantes sanos para validar la estrategia.

En conclusión, las células CAR-T alogénicas ofrecen una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades autoinmunes resistentes a terapias convencionales. Su potencial para ser producidas a gran escala, junto con su capacidad precisa y efectiva de eliminar las células B, las posiciona como una opción terapéutica atractiva y novedosa.

# COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez



Enrique de Ramón Garrido

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

## CONDICIÓN POST-COVID-19: CÓMO INFLUYEN LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, EL BIENESTAR FÍSICO Y LA FUNCIONALIDAD EN LA CALIDAD DE Y LOS SÍNTOMAS DE LA SALUD MENTAL

Rodríguez-Pérez MP, Pérez de Heredia-Torres M, Rodríguez-Ledo P, et al. *Healthcare* 2024;12:1551.

La hipótesis inicial de los investigadores de este estudio fue que determinadas variables, como el género y la duración de la enfermedad, y otras variables clínicas, tales como el funcionamiento físico, el dolor corporal y representación del papel físico, el estado de salud general, expresado como calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la situación de dependencia, podrían influir en el desarrollo y predicción de la astenia, ansiedad y estado de ánimo en sujetos con la condición post-COVID. Este fue un estudio analítico secundario a otro observacional previo, de corte transversal descriptivo (*J Clin Med* 2023;12:4222). Los datos se recogieron entre abril y julio de 2021 y los criterios de selección de la muestra y variables del estudio se establecieron en colaboración con la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

y representantes de las comunidades autónomas “Long COVID-19 Together Spain” (ACTS). Los sujetos del estudio tenían que haber sido diagnosticados de síndrome post-COVID-19, de acuerdo con el consenso Delphi internacional, y presentar síntomas múltiples y persistentes durante al menos 3 meses. Tras la cumplimentación de un cuestionario auto reportado, se procedió a una entrevista por videoconferencia. El análisis de regresión logística univariante mostró que había efectos significativos en la astenia para las variables, sexo femenino ( $p = 0.034$ ), mayor edad ( $p = 0.042$ ), puntuación en el Cuestionario de Actividades de la vida diaria [ADQL] ( $p = 0.002$ ), funcionamiento físico ( $p < 0.001$ ) y salud general ( $p = 0.014$ ) y en el multivariante para el sexo ( $p = 0.019$ ), edad ( $p = 0.01$ ) y funcionamiento físico ( $p = 0.04$ ). También para un bajo estado de ánimo se observó asociación univariante para el tiempo de evolución ( $p = 0.028$ ) y multivariante para el tiempo de evolución ( $p = 0.007$ ), ADLQ ( $p = 0.011$ ), papel físico ( $p = 0.013$ ) y salud general. and general health ( $p = 0.001$ ). Para la ansiedad hubo relación en el análisis univariante con el funcionamiento físico ( $p = 0.046$ ) y en el multivariante para el funcionamiento físico ( $p = 0.034$ ), la edad ( $p = 0.011$ ), el tiempo de evolución ( $p = 0.001$ ) y el ADQL ( $p =$

0.011). Los autores concluyen que la edad más avanzada, el género femenino y un mayor tiempo de evolución suponen más frecuencia de presentación de problemas de salud mental. Mayor independencia y un buen funcionamiento físico protegen con respecto a los problemas relacionados con la salud mental en sujetos con la condición post-COVID.

### Comentarios

El síndrome Long COVID-19 sigue siendo un problema de salud pública que puede afectar a millones de personas en todo el mundo. Es multisistémico, destacando la astenia, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva, por lo que tiene un gran impacto en la vida diaria de los pacientes. La identificación de los factores que determinan la permanencia y progresión de las manifestaciones del síndrome es importante con vistas a su manejo y resolución. Aunque el estudio adolece de algunos problemas metodológicos, como el pequeño tamaño muestral, el establecer relaciones de asociación y no de causalidad y no disponer de un grupo de control de la población general, los hallazgos indican que este segmento de población con la condición post-COVID-19, mujeres sobre los 50 años, presentan síntomas de salud mental y que mantener una independencia en la vida dia-

ria y buena función física, protegen frente a dichos problemas. Por último, una duración prolongada de los síntomas desde el diagnóstico puede exacerbar manifestaciones como la astenia, estado de ánimo decaído y ansiedad, perpetuando la disminución de la calidad de vida de los pacientes y comprometiendo su estado emocional.

### CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA NEBLINA CEREBRAL Y EL SÍNDROME DE TAQUICARDIA POSTURAL ORTOSTÁTICA EN EL LONG-COVID

Ann Allergy Asthma Immunol 2024 Aug 16;S1081-1206(24)00497-6.

Las complicaciones neurológicas del síndrome post-COVID son una de las causas principales de la discapacidad global. En particular, la disfunción cognitiva post-COVID y la disautonomía, en la forma del síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), afectan de manera muy marcada la calidad de vida del paciente, así como su capacidad para retornar a una vida laboral activa. La fisiopatología subyacente a las complicaciones neurológicas post-COVID no está aclarada, pero debe ser multifactorial con desregulación del sistema inmune y disfunción microvascular como principales responsables. Los factores patogénicos específicos que aportan evidencia que soporta estas ideas en la actualidad incluyen, inflamación mediada por citoquinas, presencia de autoanticuerpos, agotamiento inmune, disrupción del sistema renina-angiotensina, reducción de los niveles de serotonina y activación de la microglía. La prevalencia de la disfunción cognitiva post-COVID oscila entre el 10% y el 88% y tiene relación con la variante del virus implicada y la situación de hospitalización, entre otros factores,

mientras que en el long-COVID POTS es desconocida, debido a la existencia de sesgos de referencia y la variabilidad de su definición en los estudios correspondientes. El tratamiento está basado sobre todo en medidas de soporte e incorpora con frecuencia modalidades combinadas. Se han descrito beneficios marginales con el tratamiento cognitivo conductual, oxígeno hiperbárico y suplementos, en el caso de la neblina cerebral post-COVID, mientras que los tratamientos para el POTS se dirigen hacia la mejoría del retorno venoso y la reducción de la frecuencia cardíaca, que podrían disminuir los síntomas del long-COVID POTS. Aunque se aprecia una recuperación en algunos casos de la neblina cerebral y el POTS, los estudios prospectivos han demostrado la presencia de síntomas persistentes y déficits neurológicos hasta un año después de la infección en algunos pacientes. En consecuencia, se requieren más estudios que aporten información sobre la fisiopatología subyacente al long-COVID, con el objetivo de conseguir un tratamiento dirigido hacia la resolución de estos problemas.

#### Comentarios

Aunque este es un artículo de revisión redactado por un único autor, puede servir como introducción para quien no tenga una base de conocimiento sobre el tema. Como se comenta, las complicaciones neurológicas en el long-COVID, que se pueden mantener hasta un año después de la infección por el SARS-CoV 2, están entre las principales causas de discapacidad global, en especial la neblina cerebral Post-COVID, con sintomatología similar a la que se describe en el lupus eritematoso sistémico, entidad autoinmune inflamatoria prototipo; aunque la fisiopatología de cuadro neurológico en el long-COVID no está aclarado, es multifactorial y las evidencias indican que la desregulación inmune y la disfunción microvascular son factores determinantes principales.

### PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE SECUELAS POSTAGUDAS DE LA COVID-19 EN ADULTOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Teles MS, Brundage J, Chiang TP, et al. J Rheumatol 2024;51:928-933.

Los autores de este estudio, de ámbito nacional en pacientes vacunados con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), autorizado por el "Johns Hopkins Institutional Review Board", registran, caracterizan y evalúan los factores de riesgo de secuelas postagudas de la enfermedad por el coronavirus 2019 (postacute sequelae of coronavirus disease 2019 [PASC]) en pacientes adultos con (EAS). Se reclutaron sujetos mayores de 18 años con EAS en una cohorte nacional prospectiva y observacional de pacientes vacunados frente al SARS-CoV-2 e infectados por el mismo, entre diciembre de 2.020 y abril de 2.021. Debido a la alta tasa de infección por el SARS-CoV-2 en la era Omicron, se hicieron dos revisiones adicionales en febrero 2022 y en julio. Las revisiones seriadas evaluaron la situación de vacunación, la incidencia de infección por el SARS-CoV-2 y los brotes de su EAS. Los participantes que reportaban una infección por el SARS-CoV-2 recibieron un cuestionario de registro de la duración y gravedad de sus síntomas, así como el efecto sobre la calidad de vida (QoL). El PASC se definió como uno o más síntomas persistentes durante más de 12 semanas. Se elaboró un mapa de los síndromes PASC atendiendo a los diferentes dominios de síntomas. Entre los participantes, se compararon las características entre aquellos que refirieron PASC y los que no lo hicieron. Entre los 1.615 participantes, 590 (36.5%) refirieron infección por el SARS-CoV-2 y se les remitió a la revisión del PASC, 299 (50.7%) de los cuales respondieron pasadas 12 semanas después de padecer la infección. Estos responde-

dores eran 91.6% mujeres, 91.2% blancos, con una mediana (IQR) de edad de 48 (40-60) años y una mediana (IQR) de vacunación de 3 (2-3) dosis al momento de la primera infección. Los diagnósticos comunes incluyeron, artritis inflamatorias (38.5%) y enfermedad inflamatoria intestinal (14.4%). Ochenta y nueve de los 299 (29.8%) refirieron PASC. El dominio de síntomas más frecuente fue el neurológico/psicológico (83.1%) y el 84% indicaron un efecto sobre su QoL. Otros dominios fueron la astenia, cardiopulmonar, gastrointestinal y músculo esquelético. Los participantes con PASC refirieron un menor número de vacunaciones previas (mediana [IQR] 2 [2-3] vs 3 [2-3];  $p < 0.001$ ) y más reinfecciones (16.9% vs 5.7%;  $p = 0.004$ ). Los autores concluyen que en esta amplia cohorte, correspondiente al mundo real, 29.8% de los pacientes con EAS refirieron

PASC, que frecuentemente afectaba su QoL. Las vacunaciones previas pueden disminuir la frecuencia de PASC, mientras que las infecciones múltiples pueden aumentarlo, lo que confirma el efecto de refuerzo de las campañas de vacunación en el recorte del número de infecciones.

### Comentarios

La incidencia y características de las manifestaciones del PASC en pacientes vacunados frente al SARS-CoV-2, no están bien definidas en quienes padecen EAS; este estudio indica que son moderadas en la era de la variante Omicron, y se presentan en un 30% de los pacientes, de los que el 84% indican afectación de la QoL. Esta situación se presenta en sujetos sin que hayan presentado una infección aguda grave. Predominan la astenia y los síntomas neurológicos/psicológicos,

aunque la manifestaciones son muy variadas. Quienes han recibido más dosis de vacunación y han tenido menos reinfecciones tienen menos probabilidad de PASC. Debe destacarse que la mitad de los pacientes con PASC a las 4 semanas muestran resolución a las 12 semanas. El estudio tiene limitaciones, como su diseño observacional, basado en la información que aporta el paciente, faltan variables importantes, como las comorbilidades y conductas de los sujetos, y puede adolecer de un sesgo de selección y recuerdo. Por otra parte la homogeneidad de los pacientes no permite generalizar los resultados. Por último, la falta de un grupo de comparación anidado que aporte información sobre el seguimiento de la actividad de la EAS, no permite concretar el papel de las manifestaciones clínicas de la propia EAS y separarlo del PASC.

## DERMATOLOGÍA



David  
Moyano  
Bueno



Francisco  
De la Torre  
Gomar



Ricardo  
Ruiz  
Villaverde

Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

### VASCULITIS ASOCIADAS A LOS ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA): DE LA A A LA Z

Vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): de la A a la Z.

Las **vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos** comprenden: la poliangeitis microscópica, granulomatosis con poliangeitis y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. La patogenicidad de los anticuerpos

anticitoplasma de neutrófilo involucra la activación de neutrófilos, generación de trampas extracelulares de neutrófilos y el complemento. La característica común de las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos radica en la presencia de inflamación necrosante y necrosis fibrinoide en las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.

La **poliangeitis microscópica** afecta principalmente pequeños vasos sanguíneos y se asocia con glomerulonefritis. La **granuloma-**

**tosis con poliangeitis** involucra granulomas necrosantes y afecta las vías respiratorias superiores e inferiores, los riñones y la piel, presentando púrpura como manifestación frecuente. La **granulomatosis eosinofílica con poliangeitis predominantemente eosinofílica**, afecta múltiples órganos, incluyendo el tracto respiratorio, gastrointestinal, renal y cutáneo, con púrpura palpable y úlceras características. El tratamiento requiere abordaje multidisciplinario y puede incluir glucocorticoides, inmunosupresores y anticuerpos

monoclonales. La duración del tratamiento depende de la fase de la enfermedad, con una fase activa que requiere terapia agresiva y una fase de remisión con tratamiento de mantenimiento. El seguimiento cercano y monitorización son esenciales. En el diagnóstico y tratamiento de estas vasculitis, la colaboración entre especialidades, incluyendo dermatología, es crucial para lograr un enfoque integral y mejorar los resultados clínicos.

### Comentarios

Este artículo recientemente publicado en la revista *PIEL* resume fácilmente la fisiopatología de las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, sus manifestaciones sistémicas y sobre todo las manifestaciones mucocutáneas, siendo la púrpura, los nódulos, la livedo racemosa y las lesiones urticariformes los hallazgos más específicos. Hace hincapié en la diferencia de las manifestaciones mucocutáneas, la diferencia entre los hallazgos histopatológicos de las biopsias cutáneas y el abordaje terapéutico de las distintas vasculitis. Por todo ello es un artículo de cabecera ideal para el dermatólogo involucrado en la dermatología autoinmune.

### HALLAZGOS RECIENTES SOBRE LOS ANTIMALÁRICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO: LO QUE LOS DERMATÓLOGOS DEBEN SABER

Alexandre Teboul, Laurent Arnaud, François Chasset. *The Journal of Dermatology*, vol. 51, no. 7, 14 Mar. 2024, pp. 895–903, <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17177>.

Los antipalúdicos (AM), en particular la hidroxiquina (HCQ) y la cloroquina (CQ), son la piedra angular del tratamiento tanto

del lupus eritematoso sistémico (LES) como del lupus eritematoso cutáneo (LEC). La HCQ y la CQ se recomiendan como agentes orales de primera línea en todas las directrices para el LEC. Aunque en un principio se pensó que la HCQ podía tener efectos terapéuticos contra la COVID-19, en los últimos años se ha prestado mucha atención a su posible toxicidad, lo que ha suscitado preocupación entre pacientes y médicos. Esta revisión pretende consolidar las pruebas actuales sobre la eficacia de los AM en el LEC. Nos centraremos en la optimización de las estrategias terapéuticas, como el cambio de HCQ a CQ, la adición de quinacrina a HCQ o CQ, o el ajuste de la dosis de HCQ en función de la concentración en sangre. Además, exploraremos la posibilidad de reducir o suspender la dosis de HCQ en casos de remisión de LEC o LES. Esta revisión se centra en las pruebas existentes sobre los acontecimientos adversos relacionados con el uso de AM, con especial énfasis en los acontecimientos graves y los de especial interés para los dermatólogos. Por último, discutiremos la dosis óptima de HCQ y el equilibrio entre la prevención de los brotes de LEC o LES y la minimización de la toxicidad.

### Comentarios

Este artículo es interesante por plantear el riesgo/beneficio de la dosis exacta de HCQ. Los oftalmólogos recomiendan una dosis de  $\leq 5$  mg/kg al día para prevenir la retinopatía. Sin embargo, los estudios muestran que la eficacia de la HCQ en el lupus es a dosis de 6,5 mg/kg al día. Por ello, es necesario individualizar la prescripción de HCQ en función de las características de cada paciente, como la duración de su enfermedad, la presencia de insuficiencia renal o la medicación concomitante. Concluye que la monitorización de las concentraciones sanguíneas de HCQ para adaptar la dosis podría ser una alternativa prometedora, pero requeriría una validación formal.

### UN CASO POCO FRECUENTE DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO QUE CURSA CON ERITEMA Y EDEMA PERIORBITARIO

Fatmanur Hacıncipoğlu, Bengü Çevirgen Cemil, Sehal Arslankoz. *Lupus*, vol. 33, no. 2, 1 Feb. 2024, pp. 183–186.

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad cutánea autoinmune que puede presentarse con diversas manifestaciones cutáneas. El eritema periorbitario, una variante poco frecuente del LEC, plantea dificultades en cuanto al diagnóstico y el tratamiento. En este artículo presentan un caso de LEC de una mujer con 42 años que cursa con eritema y edema periorbitario. Se realizó una biopsia cutánea de la piel lesionada del párpado para diferenciar dermatomiositis, lupus eritematoso cutáneo, sarcoidosis, lupus vulgar y linfoma cutáneo. El examen histopatológico reveló hiperqueratosis focal y paraqueratosis en la superficie de la epidermis, degeneración vacuolar en la capa basal de la epidermis, exocitosis linfocitaria con queratinocitos necróticos, edema en la dermis, melanófagos y reacción linfocítica perivascular y perianaxial. Las pruebas de laboratorio mostraron anticuerpos antinucleares y anti-dsDNA negativos, pero positividad para anti-Ro-52. En ausencia de otras manifestaciones, se diagnosticó a la paciente de lupus eritematoso cutáneo con eritema periorbitario, basándose en los resultados clínicos, histopatológicos y analíticos. Se le administró hidroxiquina 200 mg/día, corticosteroides tópicos y tacrolimus tópico. Dos meses después, se observó una mejoría significativa de las lesiones.

### Comentarios

En este artículo insisten en tener en cuenta el eritema periorbitario como una variante rara de LEC, ya que puede diagnosticarse erróneamente como dermatitis de contacto, dermatomiositis, sarcoidosis o linfoma cutáneo. Los ANA y los anticuerpos

anti-dsDNA suelen ser negativos en estos casos, lo que no descarta esta entidad. A la hora de establecer el diagnóstico, es crucial considerar en primer lugar el resto de síntomas, seguida de exámenes histopatológicos y pruebas de laboratorio.

Concluye que la afectación unilateral y aislada de los párpados es rara. Si no se trata, puede dar lugar a complicaciones oftalmológicas que van desde el ectropión, la ma-

drarosis, la cicatrización hasta la ceguera, lo que subraya la importancia de un diagnóstico preciso y el inicio rápido de un tratamiento adecuado.

# FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín  
Borrás  
Blasco



Silvia  
Cornejo  
Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital de Sagunto, Valencia.

En este apartado de Farmacia Hospitalaria nos centramos en el uso de terapia anti-interleukina 1 en pacientes adultos con fiebre mediterránea familiar. Donde se evalúa el valor terapéutico de anakinra, canakinumab y rilonacept. Fármacos que en nuestro país presentan las siguientes condiciones de reembolso:

- Anakinra está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Anakinra se debe administrar en combinación con colchicina, cuando corresponda. Está financiado exclusivamente en segunda línea en pacientes no respondedores o intolerantes a la colchicina..
- Canakinumab está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores: Fiebre Mediterránea familiar (FMF). Se debe administrar en combinación con colchicina, si es apropiado.
- Rilonacept no comercializado en nuestro país.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTI-INTERLEUKINA 1 EN PACIENTES CON FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Berkay Kilic, Yelin Guler, Feyza N Azman, et al. *Rheumatology*. 2024; 63 (4): 925–35

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis para explorar la evidencia existente sobre el uso de fármacos anti-IL1 en la fiebre mediterránea familiar (FMF). La búsqueda bibliográfica se realizó entre 2011 y 2023 y se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y Web of Science evaluando resultados clínicos y de seguridad.

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria monogénica caracterizada por ataques febriles recurrentes. Estos ataques pueden durar de 12 horas a 3 días y a menudo van acompañados de inflamación serosa, sinovial o cutánea. La complicación más grave de la FMF es la

amiloidosis. La FMF está causada por mutaciones en el gen MEFV. Este gen codifica la proteína pirina, que desempeña un papel importante en la regulación de la inflamación. En los pacientes con FMF, la pirina no funciona correctamente, lo que lleva a una producción excesiva de interleucina-1 (IL-1) y, por lo tanto, a ataques inflamatorios recurrentes. El objetivo principal del tratamiento de la FMF es prevenir los ataques y la inflamación subclínica. La colchicina es el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes, pero algunos no responden a este medicamento. En los casos de resistencia o intolerancia a la colchicina, se han evaluado agentes anti-IL-1. Estos incluyen anakinra, canakinumab y rilonacept. Estos medicamentos bloquean la actividad de la IL-1, lo que ayuda a reducir la inflamación.

Este artículo presenta una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios sobre el uso de agentes anti-IL-1 en el tratamiento de la FMF. Se analizó la eficacia y seguridad de estos medicamentos en pacientes

con FMF resistente o intolerante a la colchicina. La revisión incluyó 44 estudios, incluyendo tres ensayos controlados aleatorizados (ECA). Se evaluaron los datos de 1297 pacientes con FMF, de los cuales la mayoría eran adultos. Los agentes anti-IL-1 más comúnmente evaluados fueron anakinra y canakinumab.

Para el resultado de remisión completa se realizó un metaanálisis con los datos de 556 adultos y 256 niños. El 60% de los adultos y el 80% de los niños alcanzaron la remisión completa sin diferencias significativas entre ambos fármacos. Una reducción por encima del 50% en la frecuencia de ataques se presentó en estudios que incluyeron 319 adultos y 64 niños. El 93% y 91% respectivamente alcanzó este objetivo. Respecto a la respuesta inflamatoria aguda, evaluada mediante PCR y VSG en 399 adultos y 154 niños, se constató una disminución significativa de ambos marcadores tras el tratamiento con inhibidores de IL-1. En concreto, la PCR se redujo en 36,56 mg/L en adultos y 50,6 mg/L en niños, mientras que la VSG disminuyó 30,36 mm/h y 37,05 mm/h, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre anakinra y canakinumab en ninguno de estos parámetros. Por último, seis estudios (n=360) evaluaron la actividad de la enfermedad mediante escalas visuales analógicas y el 'Pras disease severity score', demostrando una reducción significativa en la puntuación sin diferencias entre ambos fármacos. Los resultados de este metaanálisis mostraron que los agentes anti-IL-1 son efectivos en la reducción de la frecuencia de los ataques de FMF. En particular, se asoció con una similar probabilidad de remisión completa de los ataques, tanto en adultos como en niños para los agentes anti-IL-1 en el tratamiento de la FMF. En cuanto a los efectos adversos (EA), los más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de inyección. También fueron frecuentes EA gastrointestinales, infecciosas, cutáneas y dolor de cabeza. Los EA graves fueron relativamente raros. De los 396 EA registrados, 27 (6,8%) fueron graves. En

el 25% de los pacientes tratados, se observó al menos 1 EA en adultos y en el 12% de niños. En general, los agentes anti-IL-1 se consideran con una cierta seguridad y tolerancia. Sin embargo, pueden tener algunos efectos secundarios, como infecciones y reacciones alérgicas.

Un punto a destacar a la hora de la valoración de estos resultados es la heterogeneidad estadística entre los estudios es considerablemente alta en la mayoría de los resultados. Así como la probabilidad de sesgo de publicación fue alta en la mayoría de los resultados.

### Comentarios

Los fármacos anti-IL1 se muestran como una alternativa terapéutica en los pacientes resistentes o intolerantes a colchicina. La autorización de estos fármacos proviene de ensayos pivótales con un número reducido de pacientes (25 para anakinra y 63 para canakinumab), por lo que revisiones sistemáticas como la presentada, nos aportan más información sobre su utilidad con datos en una población mayor. No obstante, la gran heterogeneidad presentada nos sugiere que nuevos ensayos bien diseñados serían recomendables y redundarían en un mejor conocimiento de la enfermedad y su manejo terapéutico. En todos los estudios incluidos en la revisión sistemática se muestran resultados muy similares entre ambos fármacos, por tanto, se deberán tener en cuenta aspectos como la posología o así como la coste efectividad de cada uno de los agentes anti-IL-1 para decidir la selección del fármaco que aporte mayor valor tanto clínico como de eficiencia para cada paciente.

### ESTRATEGIAS TREAT TO TARGET EN EL MANEJO DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR EN NIÑOS

Ehlers, L., Rolfes, E., Lieber, M. et al. *Pediatr Rheumatol* 21, 108 (2023).

Con el objetivo de diseñar un diagrama de flujo del manejo de la FMF en pediatría, se realizó una búsqueda

sistemática de la literatura para formular una serie de enunciados que resumieran el conocimiento actual sobre el diagnóstico, objetivo y estrategias de tratamiento y monitorización en FMF. Una vez diseñados los enunciados se realizó una encuesta Delphi a 141 reumatólogos pediátricos en Alemania buscando un acuerdo >80% en cuanto a aplicabilidad sobre los mismos. A la encuesta respondieron 70 (50%) reumatólogos pediátricos. El nivel de evidencia y grado de recomendación se determinó según el "Oxford Centre for Evidence-based Medicine". Comentamos a continuación los enunciados propuestos:

En primer lugar, se especifica que el diagrama está diseñado para pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmado genéticamente. Aquellos pacientes sin síntomas deberán ser monitorizados estrechamente para detectar manifestaciones tempranas. En cuanto al diagnóstico, se indica que este se realiza por la aparición de picos febriles y marcadores inflamatorios elevados, aunque también puede haber serositis en algunos pacientes. El análisis genético puede confirmar el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque si el análisis es no confirmatorio, el uso de colchicina con una mejoría de los síntomas podría aumentar la sensibilidad del diagnóstico. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas que puedan provocar picos febriles como el síndrome PFA-PA o infecciones víricas.

El objetivo del tratamiento es el control completo de los brotes y la minimización de la inflamación subclínica para prevenir daños futuros. Los pacientes deben ser evaluados cada 3-6 meses teniendo en cuenta su opinión para evaluar la actividad y gravedad de la enfermedad. El tratamiento con colchicina debe iniciarse inmediatamente tras el diagnóstico independientemente de la edad del paciente. Las dosis de inicio dependen de la edad y se podrá incrementar hasta una dosis máxima de 2,5 mg/día en intervalos de 0,25 o 0,5mg. La administración dividida en 2 o 3 veces al día puede mejorar la tolerancia di-

gestiva. Se considerará el aumento de dosis con presencia de brotes o de inflamación subclínica. La monitorización de la eficacia se debe realizar cada 3-6 meses siendo un dato fundamental la adherencia para evaluar eficacia o toxicidad y se deberá monitorizar también la presencia de proteinuria e hipertensión arterial para detectar amiloidosis renal. En caso de intolerancia o ineficacia confirmada tras al menos 3-6 meses de tratamiento, se podrá optar por intensificar el tratamiento o modificar la diana a antagonistas de IL-1 (anakinra o canakinumab) pudiendo mantener la colchicina junto con estos fármacos. No se han observado diferencias significativas entre ambos tratamientos, si bien, se prefiere anakinra para pacientes en hemodiálisis y la diferencia de costes debe ser tenida en cuenta. Se mencionan algunos trabajos donde se estudia la posibilidad de aumentar el intervalo de administración de estos fármacos en pacientes controlados o incluso su administración a demanda en aquellos con claros pródromos. En aquellos pacientes con artritis persistente se suelen utilizar otros fármacos como metotrexato o anti-TNFs. Por último, la reducción de dosis de colchicina se podría plantear en pacientes con enfermedad controlada al menos durante 3 años sin elevación de marcadores inflamatorios.

### Comentarios

Los mensajes clave de este trabajo son la necesidad de garantizar la adherencia al tratamiento e incorporar una visión multidimensional que incluye la voz del paciente antes de tomar decisiones terapéuticas. A pesar de que se mencionan algunos PROMs específicos, se definió que el gold estándar era la evaluación global del médico. A pesar de que el nivel de consenso fue superior al 80% en todas las recomendaciones, solo 4 de ellas contaban con un nivel de evidencia 1a o 1b. Así mismo, el grado de recomendación fue A en 3 recomendaciones. Por último, el algoritmo presentado, puede ser de

utilidad orientando las decisiones terapéuticas en función de la situación clínica de cada paciente.

### Bibliografía

Bifimed. (2024, Octubre). Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor. Recuperado de <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>  
Kilic B, Guler Y, Azman FN, Bostanci E, Ugurlu S. Efficacy and safety of anti-interleukin-1 treatment in familial Mediterranean fever patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*.

2024;63:925-935. doi: 10.1093/rheumatology/kead514.

Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, Müller D, Lainka E, Gohar F, Klaus G, Girschick H, Hörstermann J, Kümmerle-Deschner J, Brunner J, Palm-Beden K, Tenbrock K, von Wrangel L, Faßhauer M, Blank N, Trauzeddel R, von Stuckrad ASL, Higgins S, Welzel T, Lutz T, Hentgen V, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Sep 26;21(1):108. doi: 10.1186/s12969-023-00875-y.

# INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación  
Jiménez  
Rodríguez



Paloma  
Rivera  
de Zea



Julia  
Macías  
Pérez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

### INFLAMASOMAS Y SUPERFICIE OCULAR

Gwen S. Stinnett, Chuan-Hui Kuo and Santa J. Ono

**Introducción.** La inflamación ocular aguda constituye el principal mecanismo de defensa de la superficie ocular ante patógenos externos. Sin embargo, cuando esta inflamación se cronifica, condiciona en gran medida la calidad de vida de los pacientes que la padecen por el daño que se produce en las principales estructuras oculares, esencialmente, sobre la córnea y la película lagrimal. Dilucidar el origen de esta inflamación crónica es motivo habitual de las líneas de investigación actuales y desde hace algunos

años ha tomado gran importancia el papel de los inflamomas en la patogénesis de ciertas entidades que involucran la superficie ocular.

**Comentario.** Los inflamomas constituyen un grupo de complejos multiproteicos intracelulares que forman parte de la inmunidad innata. Se forman en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs) y dan lugar a la activación y liberación de caspasas y citosinas proinflamatorias. Existen varias familias de inflamomas con diferentes subtipos que median en diferentes vías de señalización molecular.

En los modelos de enfermedad de ojo seco, se ha observado que varios inflamomas, como NLRP3, NLRP6, NLRP12, NLRC4, AIM2 y caspasa 8, pueden activarse o funcionar incorrectamente en diferentes partes de la superficie ocular. En concreto, se ha detectado una mayor activación del inflamoma NLRP3 en la conjuntiva, córnea y glándulas lagrimales a través de varios modelos que simulan diferentes causas de EOS. En el contexto del síndrome de Sjögren, que también provoca ojo seco, se han identificado diversos tipos de inflamomas durante lesiones agudas en las glándulas lagrimales, incluidos NLRP3, AIM2 y NLRC4.

En la actualidad, disponemos de múltiples terapias basadas en an-

tiinflamatorios, corticosteroides e inmunosupresores para frenar la cascada inflamatoria que se desencadena en patologías de la superficie ocular, pero sus efectos adversos dificultan en algunos casos, mantener de forma indefinida en el tiempo estos tratamientos. El objetivo principal de las líneas de investigación actuales es identificar moléculas con capacidad de modular las vías de señalización mediadas por el inflamoma, con el objetivo de frenar esta cascada inflamatoria. Sin embargo, los estudios actuales de los que disponemos en este sentido, se basan en gran medida en estudios con modelos animales, por lo que a pesar de que los resultados iniciales resultan prometedores, es necesario profundizar en esta línea

de investigación para poder desarrollar nuevas vías terapéuticas de estas patologías en el futuro.

### Conclusiones.

El inflamoma es un componente crucial de la inmunidad innata que se ha visto involucrado en numerosas patologías de la superficie ocular, especialmente las relacionadas con inflamación crónica, como la enfermedad de ojo seco. Reconocer los activadores exactos y los mecanismos moleculares de los inflamomas resulta clave para entender cómo se desencadena y como avanza la enfermedad, y así poder desarrollar terapias dirigidas a las condiciones inflamatorias de la superficie ocular.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio Sánchez Román <sup>1</sup>



Francisco J. García Hernández <sup>1,2</sup>



Rocío González León <sup>1,2</sup>

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

## ¿TENGO LOS ANTICUERPOS POSITIVOS!... ¿QUÉ ME PASA DOCTOR?

Schumacher F, Zimmermann M, Kanbach M et al. Clinical relevance of positively determined myositis antibodies in rheumatology: a retrospective monocentric analysis. *Arthritis Res Ther* 26, 132 (2024).

El objetivo de este estudio, realizado por investigadores afiliados a distintas instituciones alemanas (Departamentos de Reumatología y de Neumología del Hospital Porz am Rhein y Laboratorio Wisplinghoff, de Colonia, y Facultad de Medicina de la Universidad Witten/Herdecke, de Witten) fue llevar a

cabo un análisis retrospectivo de los datos de casos de pacientes con positividad de anticuerpos de miositis (AcM) para valorar su importancia en la práctica médica de rutina. Se realizó un análisis monocéntrico de todas las solicitudes para determinación, desde julio de 2019 hasta mayo de 2022, en el citado Departamento de Reumatología, de un panel de 13 AcM que incluía tanto de anticuerpos específicos de miositis (AEM) como asociados a miositis (AAM): EJ, PL7, OJ, PL12, Mi-2, TIF1y, MDA5, SAE, NXP2, SRP, Ku, PM-Scl100 y PM-Scl75. Nótese que excluyeron la determinación de Jo-1 por su relativo alto nivel de evidencia como marcador de miositis.

Muy someramente resumimos los resultados alcanzados: se obtuvo un total de 71.597 valores de laboratorio, entre los que se detectó un total de 238 positivities de AcM en 209 pacientes (0,29 %). Se diagnosticó miopatía inflamatoria idiopática (MII) en 37 de estos pacientes (17,7 % de los positivos): síndrome antisintetasa, dermatomiositis, polimiositis, miositis por superposición, miopatía necrosante inmunomediada y miositis por cuerpos de inclusión. Se detectaron enfermedades artromusculares inflamatorias distintas de la MII (EID-MI) en 90 pacientes (43%): esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad indiferen-

ciada del tejido conectivo, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis de células gigantes, vasculitis crioglobulinémica, enfermedad de Behçet, granulomatosis con poliangiitis, poliangiitis microscópica, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, síndrome de Sjögren primario, enfermedad mixta del tejido conectivo y neumonía intersticial con características autoinmunes. En una proporción relevante (82 pacientes; 39%) no se diagnosticó ni MII ni ninguna otra enfermedad autoinmune inflamatoria (noEAI). Las proporciones relativas cambiaron sensiblemente si se considera el subgrupo de pacientes (21) que tenían más de un AcM positivo; en este subgrupo fue predominante la proporción de pacientes MII (42,9 %); pero no es desdeñable la de pacientes EIDMI (23,8 %) y sigue siendo muy considerable la de pacientes noEAI (33,3 %).

### Comentarios

Los autores resaltan la importancia de los AcM en el diagnóstico de los pacientes con MII y hacen un análisis detallado de su distribución en los procesos inflamatorio subyacentes (miopáticos o no) con resultados positivos. A la vez, opinan que son necesarios más estudios sobre la evolución de los síntomas y los resultados de los exámenes complementarios en pacientes noEAI y con AcM positivos. En nuestra opinión, un aspecto trascendente de este trabajo es la altísima proporción de positividad de estos anticuerpos no solo en individuos con “otras” EIDMI sino en “sanos” (o, en todo caso, sin patología inflamatoria autoinmune): en estos últimos, casi un 40 %; ( un 33 % si se trata de individuos con más de un AcM positivo). Una vez más, tenemos que atender a aquella máxima derivada del teorema de Bayes: *“Solamente debemos solicitar una prueba (en este caso determinación de AcM) cuando la probabilidad pre-prueba es al menos de grado intermedio; especialmente en enfermedades de baja prevalencia, porque corremos el riesgo de “cazar” sobre*

todo falsos positivos. Las MII son enfermedades de muy baja prevalencia (1/10.000-50.000 habitantes para la dermatomiositis, la más frecuente entre ellas). Teniendo en cuenta que la especificidad de los AEM (como apuntan los autores) es del 90%, el número de posibles falsos positivos sería el 10 % restante de la población. Pensemos en una provincia como la nuestra (Sevilla), con cerca de 2 millones de habitantes, y hagan cuentas de lo exiguo de los posibles “casos verdaderos positivos” comparados con los numerosísimos posibles “casos falsos positivos”. Si pedimos analítica “al tun-tun”, y sin una justificación razonable, “por si las moscas”, podemos encontrarnos al final “en un avispero” con un paciente sano constantemente angustiado y preguntando que cómo le decimos que no tiene nada si ha visto en Internet que ese terrible anticuerpo (una y otra vez positivo en su analítica) confirma, con un 90 % de certeza, que tiene una enfermedad gravísima.

Este artículo es de libre acceso en: <https://arthritis-research.biomed-central.com/counter/pdf/10.1186/s13075-024-03368-9.pdf>

### LTA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADO DE MIOSITIS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Tobal R, Potjewijd J, van Doorn D, et al. High prevalence of myositis-specific and associated antibodies in patients with pulmonary hypertension. *Diagnostics* (Basel). 2024 Jul 9;14(14):1471. doi: 10.3390/diagnostics14141471. PMID: 39061608; PMCID: PMC11276054

Trabajo realizado por investigadores de los Departamentos de Medicina Interna (Divisiones de Nefrología e Inmunología Clínica y Experimental, y de Cardiología, y Laboratorio Central de Diagnósti-

co, del Maastricht University Medical Center (Maastricht, Países Bajos). Comienzan comentando que la hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad grave en la que se ha postulado una posible disfunción del sistema inmunitario. De hecho, en un importante porcentaje de casos de hipertensión arterial pulmonar (HPA) está asociada una enfermedad autoinmune sistémica (EAS): principalmente esclerosis sistémica (EsS) y lupus eritematoso sistémico (LES). Es mucho más rara la asociación con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) y otros autores señalan que, cuando esto ocurre, suelen acompañarse de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en estadios avanzados. Los anticuerpos específicos/asociados a la miositis (AEM/AAM) desempeñan un indudable papel en la MII y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI); pero, argumentan, su importancia en la HP sigue sin estar clara y piensan que, en esta entidad, la presencia de estos anticuerpos puede estar subestimada. Su trabajo consiste en un estudio retrospectivo que analizó la prevalencia de AEM/AAM, en pacientes adultos con HP sin diagnóstico de MII preexistente, utilizando un inmunoensayo de blots en línea (EUROLINE/EUROINMUN). Se valoró la positividad de los AEM anti-sintetasa (Jo-1, EJ, OJ, PL-7, PL-12; anticuerpos contra dermatomiositis (Mi-2 $\alpha$ , Mi-2 $\beta$ , TIF1- $\gamma$ , MDA5, NXP2 y SAE1); para miositis necrotizante inmunomediada (SRP) y de AAM, para el síndrome de superposición (Ku, PM/Scl-75 y PM/Scl-100). Compararon a pacientes con HP, con y sin signos de EPI (n = 121), con una cohorte clínicamente sospechosa de MII/EPI (n = 558) sin HP. Los resultados se valoraron según las instrucciones del fabricante como positivos, positivos débiles o negativos. No se observó ninguna diferencia significativa cuando se comparó la frecuencia de AEM/AAM positivas en la cohorte de HP (14,0 %) con la de la cohorte de sospecha de IIM/ILD (9,3 %) p = 0,222; no obstante hubo, en la co-

horte de HP, una frecuencia significativamente mayor de AEM/AAM positivos débiles (36,4 %) que en los controles (19,2%)  $p < 0,001$ .

En particular, se encontraron AEM/AAM en pacientes con HP con y sin EPI, aunque fueron más prevalentes en aquellos con EPI. Los anticuerpos anti-sintetasa y anti-síndrome de superposición fueron los más comunes. Concluyen los autores que el suyo es el primer trabajo en mostrar sistemáticamente una alta prevalencia de AEM/AAM en HP sin presentación de IIM. Ello resalta la necesidad de considerar HP al diagnosticar afecciones asociadas a MSA/MAA. Inversamente, recomiendan la detección de AEM/AAM en HP recién diagnosticada, especialmente en aquellos con EPI, para la detección temprana y el posible tratamiento inmunomodulador. En suma: que las investigaciones futuras deberían explorar, en su opinión, el vínculo entre AEM/AAM e HP, y el valor de monitorear a los pacientes con positividad débil de estos anticuerpos a lo largo del tiempo.

### Comentarios

Veinticinco pacientes (21 %) del grupo HP grupo tenían asociada una EAS [EsS (12), LES (4) enfermedad mixta del tejido conectivo (4), artritis reumatoide (2), síndrome de Sjögren (1), dermatomiositis (1) y sarcoidosis (1)] y 35 (30 %) una EPI; el porcentaje de EAS asociada era especialmente frecuente en pacientes con EPI (29 %). Es decir, el grupo HP contaba con una importante carga de enfermedades sistémicas asociadas. Como vimos anteriormente, en el trabajo de Schumacher et al, la especificidad de estos anticuerpos no es absoluta: pueden aparecer en otras EAS, distintas de las MII, e incluso en sanos. Era de esperar su alta prevalencia en la serie estudiada en este trabajo (en su mayoría con positividad débil) atribuible más que a la HP, al elevado número de EAs y de EPIs que hay en ella. Dada la escasísima frecuencia con la que las MII se asocian a la HP, en

contraste con la alta frecuencia observada de AcM, ponemos muy en duda las afirmaciones de los autores de tener que solicitar un panel completo de estos anticuerpos y de realizar un seguimiento de los mismos en pacientes con HP y sin otros datos de miopatía. No está de más recordar que el diagnóstico de una EAS se basa en una valoración clínica y complementaria global y no en la investigación de determinado anticuerpo cuando no hay una sospecha pre-prueba al menos razonable.

Artículo de libre acceso en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/14/1471>

### PRESENCIA DE LESIONES CUTÁNEAS Y RADIOLOGICAS PULMONARES Y ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS EN PACIENTES COVID-19

Oddenino GA, Canepa P, Cozzani E et al. Prevalence of cutaneous manifestations and myositis-specific antibodies in COVID-19 patients and Anti-PL7 antibodies association with pulmonary radiological severity: A retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2024 Jan-Dec;38:3946320241260295. doi: 10.1177/03946320241260295. PMID: 39052920; PMCID: PMC11282529

Trabajo retrospectivo realizado por miembros de las Secciones de Dermatología, de Radiología y de Estadísticas Médicas del Departamento de Ciencias de la Salud (Universidad de Génova) y de la Unidad de Dermatología del Hospital Policlínico de San Martino, Génova. Exponen en su trabajo que durante la pandemia de COVID-19, varios estudios encontraron similitudes clínicas, con respecto a la afectación pulmonar, tanto en COVID-19 como en dermatomiositis (DM). Estas similitudes han dado

lugar a la especulación de un mecanismo patogénico común. De hecho, las infecciones virales son desencadenantes bien conocidos de enfermedades autoinmunes (aspectos muy bien analizados en el trabajo). Todo ello impulsó a los autores a investigar si los anticuerpos específicos/ asociados de miositis (AEM/AAM) circulantes podrían ser marcadores de la gravedad de la afectación pulmonar y del curso clínico en pacientes con COVID-19. Además, investigaron, en ellos, la presencia de signos cutáneos tanto propios de DM como de COVID-19. Para ello, realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en 178 pacientes hospitalizados afectados por COVID-19. La gravedad de la afectación pulmonar se evaluó asignando a cada paciente una puntuación radiológica que oscilaba entre 1 y 4, según las imágenes (radiografías o tomografías computarizadas) de tórax realizadas durante su hospitalización: [1, Sin lesiones parenquimatosas focales; 2, Engrosamiento parenquimatoso leve; 3, Engrosamiento parenquimatoso pulmonar bilateral extenso; 4, Opacidades en vidrio esmerilado]. Se diagnosticó neumonía en el 92,7% de los pacientes, con una puntuación radiológica media de 1,5 y un patrón, muy similar al descrito en pacientes con DM, intersticial típico. Cincuenta y un pacientes (28,7%) fallecieron. Se analizaron muestras de suero para valorar la presencia de los distintos AEM/AAM (con la misma tecnología empleada en el trabajo de Tobal et al comentado anteriormente). El autoanticuerpo detectado con mayor frecuencia fue anti-PL-7 (10,1%), seguido de anti-SRP (7,9%), anti-PM 75 y anti-Ku (5,6%). En cuanto al análisis estadístico, aplicaron un modelo univariado, y regresión logística posterior, para identificar autoanticuerpos que predijeran peores puntajes radiológicos, después de ajustar por edad y sexo. La positividad de anti-PL-7 fue la única que estaba asociada con un mayor riesgo de afectación pulmonar grave ( $p = 0,019$ ) y un

peor pronóstico. Se observaron lesiones cutáneas en el 26,4% de los pacientes; sin embargo, ninguna fue una manifestación cutánea específica de DM (una y otra categoría de lesiones, propias de COVID-19 y de DM, respectivamente, se describen minuciosamente en la introducción del trabajo). Tampoco se observaron manifestaciones llamativas de afectación muscular. Concluyen, aunque reconocen y analizan las limitaciones de su estudio, que la detección de an-

ticuerpos anti-PL7 podría predecir la afectación pulmonar grave y un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 y recomiendan su determinación especialmente cuando presentan EPI, incluso en ausencia de datos de EPI.

### Comentarios

El trabajo proporciona una conclusión principal: la relación entre anti-PL-7 y afectación pulmonar puede resultar de utilidad clínica en pacientes con COVID-19. Aparte, su

lectura es muy recomendable porque profundiza de manera muy didáctica en las relaciones existentes entre infección y EAS, en general, y además se dedica especialmente a los mecanismos patogénicos concretos que enlazan las manifestaciones clínico-radiológicas de la infección por SARS-CoV-2 y de DM.

Acceso libre a este artículo en:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11282529/pdf/10.1177\\_03946320241260295.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11282529/pdf/10.1177_03946320241260295.pdf)

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Unidad de Inmunología.  
Hospital Torrecárdenas, Almería

## IMPLICACIONES PATOGENICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA DE LOS AUTO ANTICUERPOS FRENTE A RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Binda M, Moccaldi B, Civieri, G, et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024, 25: 2299. Doi: 10.3390/ijms25042299

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune caracterizada por vasculopatía y disregulación inmune que termina evolucionando hacia una fibrosis diseminada de la piel y órganos internos.

Su fase inicial implica lesión microvascular, con activación de células endoteliales que inicia una respuesta inflamatoria con la producción de anticuerpos frente a varios antígenos e infiltración de células inmunes. Se detectan autoanticuerpos en más del 95% de los pacientes, entre ellos los dirigi-

dos frente a Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR), que incluyen los siguientes:

- Anticuerpos anti-Receptor de Angiotensina tipo 1 (AT1R), asociados a mayor riesgo de hipertensión pulmonar (PAH) y crisis renal esclerodérmica (SRC), y que también se hallan en vasculopatías graves asociadas a hipertensión maligna, enfermedad vascular renal y preeclampsia. Este anticuerpo y el siguiente se detectan con mayor frecuencia en la PAH asociada a conectivopatías que en otras formas de hipertensión pulmonar, por lo que pueden servir como biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos.
- Anticuerpos anti-Receptor tipo A de Endotelina (ETAR), que pueden ser patogénicos en PAH, y SRC, así como en cardiomiopatía dilatada. Juegan un papel en el desarrollo de úlceras digitales y su presencia predice el desarrollo de éstas, lo que permite imple-

mentar estrategias preventivas y tratamiento específico temprano.

- Anticuerpos anti-Receptor tipo B de Endotelina (ETBR), que bloquean el papel inmunomodulador del receptor, incrementando la inflamación.
- Anticuerpos frente a receptores de quimiocinas CXCR3 y CXCR4 en fibrosis pulmonar asociada a SSc cutánea difusa. Inducen migración y homing de linfocitos y células progenitoras endoteliales, y pueden ser marcadores de una enfermedad pulmonar más grave pero más estable. Muestran una fuerte correlación en su expresión mutua.
- Anticuerpos frente al Receptor 1 Activado por Proteasa, PAR1, que juega un papel importante en la regulación de la función barrera endotelial y la producción de citoquinas proinflamatorias, y se asocia a SRC
- Anticuerpos antagonistas frente al receptor muscarínico 3 de acetilcolina (M3R) se asocian a dismo-

tilidad gastrointestinal grave. Además se han detectado anticuerpos frente a las subunidades  $\alpha 3$  y  $\beta 4$  del receptor colinérgico nicotínico que media la neurotransmisión en los ganglios autonómicos, lo que indica que en estos pacientes existe una neuropatía autonómica mediada por acetilcolina.

Los dos primeros, que se hallan en un 85% de pacientes con SSc, podrían actuar como agonistas frente a esos receptores. De esta manera contribuyen directamente al inicio de la inflamación vascular y la fibrosis induciendo a) vasoconstricción, b) expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 y producción de interleucina 8 y otras citoquinas proinflamatorias por las células endoteliales y leucocitos, c) estimulando la quimiotaxis de células T, y d) incrementando el depósito de colágeno tipo 1 y la expresión de TGF beta. Además inducen hipersensibilización a sus ligandos naturales respectivos (ATII y ET-1). Por último, ambos también están implicados en el rechazo de trasplante alógeno y en la enfermedad de injerto contra huésped que guarda ciertas similitudes con la SSc.

Todo lo expuesto presenta importantes implicaciones terapéuticas potenciales. Se han seguido varias estrategias:

- Bloqueo de los receptores: ya existen bloqueantes de los ETAR comercializados como el bosentan, y hay otros en estudio (zibotentan). También se están investigando antagonistas de LPA1 (otro GPCR, cuya señalización se asocia a fibrosis cutánea y pulmonar) mediante ácido lisofosfatídico, entre otros compuestos
- Neutralización de anticuerpos patogénicos. Estos anticuerpos, sobre todo anti-ETAR y anti-ATR1 son refractarios a la inmunoadsorción, por lo que es necesario recurrir a técnicas mejoradas como el empleo de aptámeros, oligonucleótidos que unen con elevada afinidad a moléculas diana en su conformación nativa. Las inmunoglobulinas intravenosas también han resultado

ser eficaces en series cortas de pacientes, posiblemente por su mecanismo de acción que incluye la unión a fragmentos Fc de autoanticuerpos patogénicos.

- Inhibición de la vías de señalización intracelular: a través de ciertos ligandos los GPCR pueden activar de forma selectiva vías de señalización diferentes a las proteínas G, como la  $\beta$ -arrestina. A este fenómeno se denomina "agonismo sesgado" (biased agonism). En otras palabras estos ligandos desacoplan el GPCR de la proteína G, suprimiendo los efectos deletéreos del GPCR. Esta estrategia ha sido empleada sobre todo con AT1R, y algo menos con ETAR; los datos para el resto de GPCR son muy escasos.

### Conclusiones.

Los autoanticuerpos frente a GPCR vienen a engrosar la ya larga lista de biomarcadores serológicos asociados a la SSc. Su presencia puede explicar aspectos de la fisiopatología de la SSc y otras conectivopatías que aún permanecían sin

aclarar, como la afectación del sistema nervioso autonómico (receptores muscarínicos) y el desarrollo del proceso inflamatorio y fibrótico (receptores de quimiocinas). Se necesitan más estudios para confirmar estas hipótesis.

Su utilidad como biomarcadores diagnósticos o pronósticos puede intuirse a partir de los ya numerosos estudios llevados a cabo (revisados en este artículo), aunque se requerirán cohortes más numerosas para evaluar su rendimiento como herramientas clínicas en el manejo de estos pacientes.

Por último, los efectos patogénicos de estos anticuerpos, demostrados ya en estudios tanto in vitro como in vivo, convierte a los receptores en dianas terapéuticas potenciales, como están mostrando algunos desarrollos actuales. No obstante, para ello se requiere el desarrollo de moléculas específicas que bloqueen el efecto de los anticuerpos o del receptor frente al que van dirigidos, y de estudios clínicos que validen la eficacia de aquéllas en estos pacientes.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

## DESENTRAÑANDO LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET: METAANÁLISIS SOBRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y NIVELES CIRCULANTES DE IL-6

Lee YH, Song GG. Int Immunopharmacol. 2024 Nov 15; 141:113003.

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina que juega un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación, y ha sido objeto de estudio en la patogénesis de la enfermedad de Behçet (EB). Se sabe que determinados polimorfismos en la región promotora del gen IL-6, pueden condicionar una mayor producción de IL-6, y que los

niveles elevados de IL-6 detectados en suero y tejido de pacientes con EB pueden contribuir, a su vez, a los procesos inflamatorios involucrados en la enfermedad. Sin embargo, la asociación entre polimorfismos IL-6 y enfermedad no ha sido suficientemente dilucidada debido quizás a la gran heterogeneidad clínica entre estudios y a los pequeños tamaños muestrales conseguidos hasta ahora.

Para abordar este tema, los autores de este trabajo exploran la relación entre los niveles circulantes de IL-6 y el polimorfismo IL-6 174 G/C (el más analizado) con la susceptibilidad a padecer EB a través de un metaanálisis. Hacen una búsqueda exhaustiva en Medline, Embase y Web of Science hasta febrero de 2024 e incluyen estudios de casos-control, cohortes o diseños transversales que analicen niveles de IL-6 y/o polimorfismos genéticos en pacientes con EB y controles sanos. Utilizan varios modelos estadísticos para evaluar el polimorfismo IL-6-174 G/C, incluyendo contrastes alélicos y de genotipos, y calculan diferencias medias estandarizadas (SMD) e intervalos de confianza (IC) para datos continuos, además de relaciones de probabilidades (OR) para datos dicotómicos. A través de un análisis de regresión, incorporan variables como etnia, edad y/o sexo, año de publicación, tamaño muestral, diseño de estudio, características del paciente y zona geográfica, para eliminar el factor de la heterogeneidad.

Seleccionan diecinueve estudios, de los cuales, catorce analizan niveles de IL-6, y cinco, los polimorfismos en el gen IL-6, tanto en pacientes con EB como en controles, consiguiendo reclutar un total de 923 pacientes con EB y 910 controles para el análisis.

Encuentran, coincidiendo con estudios previos, que los niveles de IL-6 son significativamente más altos en los pacientes con EB que en los controles (SMD=1.600, 95 % CI=0.732-22.496, P<0.001), pero, al estratificar por etnia, esta

asociación se cumple en europeos y asiáticos, pero no en árabes. Apoyando la robustez de los resultados, el análisis de subgrupos demuestra que, cualquiera que sea el ajuste realizado (tamaño muestral, año de publicación ...), los niveles de IL-6 siguen siendo significativamente más elevados en los pacientes con EB frente a los controles. Esos niveles resultan, además, superiores en los pacientes con enfermedad activa frente a los pacientes con enfermedad inactiva (DMAE=1.292,95%, IC=0.059-2.525,P<0.001).

En lo relativo a la genética, no se encuentra asociación entre el alelo IL-6-174C y la susceptibilidad a padecer EB (OR=0.929, 95 % IC=0.770-1.121, P=0.443), aunque sí observan asociación entre el genotipo IL-6 CC-CG y la EB en la población árabe (OR=0.588, 95 % IC=0.393-0.881, P=0.010), no así en la europea o asiática.

Son datos, según concluyen los autores, que ayudan a consolidar el papel de la IL-6 en la patogénesis de la EB, reforzando su utilidad potencial como biomarcador de actividad de la enfermedad. De los resultados se puede deducir, además, que los polimorfismos en el gen de la IL-6 pueden ayudar a explicar las diferencias en la susceptibilidad para padecer la enfermedad entre los diferentes grupos étnicos.

### Comentarios

Este metaanálisis refuerza el papel emergente de la interleucina 6 (IL-6) como mediador clave en la inflamación, y abre perspectivas muy interesantes en su utilidad, no solo como biomarcador confiable de actividad, sino también como diana terapéutica en las formas refractarias, considerando, eso sí, las particularidades de cada caso. Y esto es así porque si hay algo que define a la EB, es su notable heterogeneidad clínica, condicionada por la complejidad de los genes y de las vías patogénicas que la subyacen. Esta diversidad implica una personalización en el tratamiento,

idealmente adaptado a las manifestaciones específicas y a las vías inflamatorias involucradas en cada caso. En este contexto, sabemos que tocilizumab es útil en determinadas manifestaciones como las neurológicas y oculares, donde se ha posicionado como una alternativa biológica a los anti-TNF en casos graves y refractarios. Son casos donde la medición de los niveles de IL-6 residual podría tener especial utilidad para guiarnos en la posibilidad de éxito con el bloque IL-6.

### MÁS ALLÁ DE LO VISIBLE: EL GROSOR DE LA PARED VENOSA COMO POTENCIAL MARCADOR DE INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Merashli M, Bucci T, Delgado-Alves J, et al. Autoimmun Rev. 2024 Feb;23(2):103487.

El engrosamiento de la pared venosa medido por ecografía Doppler se investigó por primera vez en 2014 como un medio para detectar la inflamación venosa crónica que podía predisponer a la trombosis venosa en la enfermedad de Behçet (EB). Desde que se hizo esa observación, han sido varios los estudios que han abordado este tema tan interesante. Esta revisión sistemática y metaanálisis nace con el objetivo de evaluar la consistencia de estos estudios e identificar las variables clínicas y/o de laboratorio que puedan estar relacionadas con el engrosamiento venoso.

Los autores comenzaron revisando las bases de datos Medline y Embase desde su inicio hasta octubre de 2023, utilizando términos médicos relacionados con "Enfermedad de Behçet" y "Engrosamiento venoso". Incluyeron estudios de casos y controles y de cohortes que medían el grosor de pared venosa con métodos validados y que comparaban el resultado en pacientes con EB

y controles sanos y también entre pacientes con EB con y sin trombosis venosa conocida, haciendo un promedio, además, de los valores derecho e izquierdo para todos los análisis.

Utilizando esos criterios, consiguieron incluir 9 estudios transversales de casos y controles y un estudio de cohortes. Con ellos analizaron, en primer lugar, la diferencia de grosor de pared venosa en femoral común y safena mayor entre pacientes con y sin EB. Así, los 8 estudios (con 650 pacientes vs 396 controles) que exploraron el grosor de la vena femoral, encontraron una medida superior en los pacientes con EB frente a los controles, con una alta heterogeneidad de resultados. Un análisis de sensibilidad que incluyó la edad media de los participantes con EB, género, duración y actividad de la enfermedad, proteína C reactiva, tabaquismo, y medicación inmunosupresora, reveló que la varianza de la heterogeneidad se explicaba en parte por la edad ( $p < 0,0001$ ), género masculino ( $p = 0,03$ ), duración

de la enfermedad ( $p < 0,0001$ ) y tabaquismo ( $p = 0,06$ ). Los 3 estudios (con 215 pacientes vs 139 controles) que daban datos de grosor en la vena safena mayor, encontraron el mismo resultado con una amplia heterogeneidad igualmente.

Cuando analizaron, en segundo lugar, la relación entre el grosor de la vena femoral común y safena mayor con la afectación vascular, se encontraron con resultados igualmente interesantes. Los 5 estudios (con 189 pacientes con afectación vascular vs 140 pacientes sin ella) que analizaban el grosor de pared en femoral común y los 3 estudios (con 104 pacientes con afectación vascular vs 97 pacientes sin ella), que lo analizaban en la vena safena mayor, reportaban el mismo resultado: un mayor engrosamiento de pared venosa en los pacientes con afectación vascular conocida frente a aquellos pacientes con EB sin trombosis, y, además, sin heterogeneidad.

Los autores concluyen que los pacientes con EB presentan un mayor grosor en la pared venosa en comparación con los controles

sanos, y que la afectación vascular influye en esta medida, superior en los pacientes con trombosis venosa previa, incluso cuando las oclusiones no afectaron directamente a los territorios medidos. La edad, el sexo masculino, la duración de la enfermedad y posiblemente el tabaquismo, podría explicar esas diferencias.

### Comentarios

Este metaanálisis viene resumir la mejor evidencia disponible sobre una interesante línea de investigación en el vasculo-Behtet, basada en la medida del grosor de la pared venosa y su relación con el riesgo de sufrir trombosis venosa. No se ha dicho todo sobre el tema y, como dicen los autores en sus conclusiones, se requieren estudios prospectivos para evaluar si esta medida, el grosor de la pared venosa, puede llegar a considerarse un marcador general para detectar inflamación subclínica en la EB o, incluso, un marcador vascular más específico que ayude a prevenir complicaciones trombóticas,

# INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo  
Muñoz  
Medina<sup>1</sup>



Javier  
de la Hera  
Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas.

<sup>2</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## BEZLOTOXUMAB EN LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE* A QUIÉN Y CUÁNDO

Escudero-Sanchez R, Antonio Ramos-Martínez, Antonio F Caballero-Bermejo, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024 Mar;43(3):533-540. doi: 10.1007/s10096-024-04762-6.

La infección por *Clostridioides difficile* (CD) es la causa más común de diarrea entre los pacientes hospitalizados siendo de especial riesgo los pacientes con comorbilidades y en tratamiento inmunosupresor. Uno de sus principales problemas redonda en el alto riesgo de recu-

rrencias llegando a ser del 20% después de un primer episodio correctamente tratado. Llegando a producirse una segunda recurrencia (3er episodio) hasta en el 60% de los pacientes con una recidiva, en estos casos con una morbimortalidad y costes muy elevados.

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la toxina B de CD y se ha posicionado actualmente en las diferentes guías asociado al tratamiento habitual en caso de presentar una recurrencia. Por dicho motivo, los autores analizan en vida real en pacientes con alto riesgo de recidiva, no tan solo su uso en recurrencias sino también en el primer episodio de cara a valorar su coste-eficacia, disminución de estancia hospitalaria y seguridad del mismo. De igual manera, analizan las diferentes combinaciones de antibióticos asociadas (vancomicina, metronidazol, fidaxomicina)

Para ello realizan un análisis prospectivo multicéntrico de pacientes con alto riesgo de recidiva que reciben tratamiento con Bezlotoxumab en el primer episodio comparándolo con otra cohorte retrospectiva que trató el primer episodio sin Bezlotoxumab, utilizando propensity scores para equiparar las diferentes variables de cada cohorte.

Los principales factores de riesgo de recurrencia en el primer episodio fueron la edad > 75 años, >10 deposiciones al día, deterioro de la función renal, inmunosupresión asociada, múltiples comorbilidades, cepas hipervirulentas y persistencia de la toxina y diarrea al quinto día de tratamiento.

Los pacientes recibieron Bezlotoxumab al cuarto día de media del inicio de los síntomas junto con Vancomicina principalmente (80%) y el resto de pacientes Fidaxomicina (20%).

Después de emparejar ambas cohortes observaron una tasa de recurrencia a las 12 semanas del 15% en los pacientes que recibieron Bezlotoxumab y del 23,2% en los pacientes que no. A las 24 semanas se observaron resultados similares en respuesta a favor de Bezlotoxumab. Y la duración media del ingreso fue de 9 días en los tratados con Bezlotoxumab y 11 días en los que no. Debido a la dificultad de emparejar ambas cohortes una prospectiva y otra retrospectiva con variables tan diferentes y complejas

hicieron no poder lograr resultados estadísticamente significativos en comparación con los controles. No obstante, se observó una tasa de recurrencia baja en la cohorte, aproximadamente la mitad de la esperada, lo que confirma la efectividad en vida real de Bezlotoxumab durante el primer episodio de CDI en pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades.

También evaluaron la eficacia de Fidaxomicina + Bezlotoxumab presentando recurrencia de la enfermedad en el 10% frente al 40% en los que solo recibieron Fidaxomicina, sin embargo el número de paciente es muy pequeño para sacar conclusiones.

Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas durante la infusión de Bezlotoxumab. 10 de los pacientes tenía historia previa de insuficiencia cardíaca y solamente un paciente desarrolló un episodio de fracaso cardíaco a las 9 semanas de la infusión del mismo. Respecto a la mortalidad en la cohorte de Bezlotoxumab, 3 pacientes fallecieron a los 35 días de media de la infusión, uno de ellos por causa cardiovascular y ninguno en relación con la infección por CD.

### Comentarios

Se trata principalmente de un estudio en vida real con paciente añosos, múltiples comorbilidades y diferentes causas de inmunosupresión parecidos a los que nos enfrentamos a diario y más nos preocupan. Realizado para evaluar un nuevo escenario que es el asociar Bezlotoxumab de inicio en el primer episodio de CD y en determinadas circunstancias de alto riesgo. Todo ello para evitar recidivas, con ingresos prolongados, con alta carga de morbimortalidad y un esfuerzo económico que pueda resultar fútil.

Vemos que es además un fármaco seguro en pacientes tan complejos, incluso en los casos de patología cardíaca preexistente, que si bien, vigilaremos más estrechamente. Todo ello se ha demostrado también en diferentes revisiones y meta-análisis siendo seguro y

coste-eficaz el añadirlo al tratamiento habitual de la infección por CD en la población de riesgo para evitar sus recidivas (doi: 10.1097/MCG.0000000000001875).

Así por tanto, disponemos de nuevas armas terapéuticas para una infección que tanto se nos puede llegar a complicar en ocasiones y que podemos utilizar no solo en recurrencias donde está bien posicionado sino también de inicio en pacientes mayores y de alto riesgo como son nuestros pacientes con EAS en tratamiento inmunosupresor.

## INFECCIONES FÚNGICAS Y ANTI-TNF

Ian Hennessee, Kaitlin Benedict, Nathan C Bahr, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2024, Sep 3: ciae444, doi 10.1093/cid/ciae444

Este artículo breve que se dispone en abierto en la revista CID, se inicia poniendo en contexto brevemente la utilidad de los inhibidores de TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab) en el tratamiento de la inflamación asociada a enfermedades autoinmunes, pero haciendo también mención en el riesgo que suponen para la aparición de infecciones graves y en este caso fúngicas invasivas (IFI), que a su vez pueden ser potencialmente mortales. Estudios recientes informan de la incidencia en pacientes tratados con inhibidores de TNF- $\alpha$  en contexto de psoriasis, pero hay pocos datos de Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y en Artritis reumatoide (AR).

Siendo los datos disponibles en general los de seguridad de los ensayos clínicos, en la descripción del estudio hace mención a que recoge los datos de sistema de salud comercial de USA, en concreto de una gran base de datos de reclamaciones comerciales con al que esperan estimar los datos de incidencia de IFI y factores de riesgo para ella, entre los años 2016-2022 en pacientes con EII o AR que comienzan tratamiento

con inhibidores de TNF- $\alpha$ . Se utilizan sistemas de clasificación estándar tanto para el diagnóstico de EII o AR como para las diferentes IFI encontradas. Se evalúa la incidencia y los factores de riesgo.

Diferencia los resultados en incidencia y factores de riesgo en EII y en AR. En global podemos decir que la incidencia de IFI en la EII fue de 3.3 por cada 1.000 personas año y en AR 2.8. Con un tiempo medio hasta la aparición de 134 días en EII y 162 días en AR

Las infecciones más comunes fueron histoplasmosis, micosis no especificadas y candidiasis.

En cuanto a los factores de riesgo en los pacientes con EII estaban en mayor riesgo los que recibieron trasplante de órgano sólido (TOS) o aquellos en tratamiento asociado con tacrolimus. E los pacientes de AR fueron factores de riesgo asociados la presencia de enfermedades hematológicas malignas y neutropenia.

Se hace mención de diferentes zonas geográficas de USA. Se hace mención de mayor riesgo con certolizumab frente a adalimumab en EII.

Concluye que, aunque la incidencia general de IFI en pacientes que comienzan tratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$  es baja (menos del 0.5% en el primer año), ciertos factores, como la presencia de comorbilidades, pueden aumentar significativamente el riesgo. Se subraya la importancia de la vigilancia clínica para la detección temprana de estas infecciones, especialmente en pacientes de alto riesgo o aquellos que toman inmunosupresores adicionales, como el tacrolimus.

Los autores también destacan la variabilidad regional en la incidencia de ciertas infecciones fúngicas, como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, y sugieren una mayor vigilancia en áreas endémicas.

Como suele pasar el estudio concluye que se necesita más investigación para evaluar los riesgos asociados con los diferentes inhibidores de TNF- $\alpha$  y entender mejor los factores que pueden influir en la susceptibilidad a las infecciones fúngicas.

### Comentarios

Elijo el artículo breve por varios motivos, al estar publicado en abierto

habla de su disponibilidad, pero también de la importancia que le dan los editores a lo expuesto.

Si bien el conocimiento y manejo de las diferentes familias de inmunosupresores es algo plenamente asumido en la práctica clínica habitual, la presencia de nuevos fármacos de las antiguas y nuevas familias hace que toda información disponible en el área de la seguridad de los pacientes en este contexto sea bienvenida.

La IFI es una realidad creciente en estos contextos y de gran importancia por lo deletéreo de su efecto en la salud del paciente y la alta mortalidad asociada.

Este estudio proporciona información importante para mejorar la monitorización y prevención de IFI en pacientes que reciben terapias con inhibidores TNF- $\alpha$ , destacando la importancia de ajustar las estrategias de tratamiento según los factores de riesgo individuales y la localización geográfica. Esta última hace que en nuestro medio no tenga la misma interpretación que en USA, pero sí que tiene validez la vigilancia de la infección fúngica y el control de los factores de riesgo.

## DIGESTIVO



Beatriz  
Zúñiga de Mora  
Figueroa



Javier  
García  
Verdejo



María del Pilar  
Martínez  
Tirado

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario  
San Cecilio, Granada

### IMPACTO DEL SEXO Y EL NIVEL SOCIOECONÓMICO EN LA PROBABILIDAD DE CIRUGÍA, HOSPITALIZACIÓN Y USO DE MEDICAMENTOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y UN METAANÁLISIS

Rasmussen NF, Moos C, Gregersen LHK et al. Syst Rev. 2024 Jun 24;13(1):164.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está asociada con una alta utilización de servicios de salud. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo resumir lo que se sabe sobre el impacto del sexo, los ingresos económicos y la educación en la probabilidad de cirugía intestinal, hospitalización y uso de corticosteroides y biológicos entre los pacientes con EII.

Este estudio utilizó EMBASE, MEDLINE, CINAHL y Web of Science para realizar una búsqueda sistemática de la literatura. Se calcularon los cocientes de riesgo (CR) y los cocientes de probabilidades (OR) combinados con intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando un metaanálisis de efectos aleatorios para evaluar el impacto del sexo en la probabilidad

de cirugía y hospitalización. Además, realizó análisis de subgrupos sobre el efecto del tipo de EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la edad. Finalmente, se realizó una meta-regresión para el año de publicación.

Como resultados se incluyeron 67 estudios en total, de los cuales 23 fueron elegibles para el metaanálisis. En el metaanálisis principal, el sexo masculino se asoció con una mayor probabilidad de cirugía intestinal (CR 1,42 (IC del 95%: 1,13;1,78)), lo que fue consistente con el análisis de subgrupos para colitis ulcerosa únicamente (CR 1,78, IC del 95%: 1,16; 2,72). El sexo no tuvo impacto en la probabilidad de hospitalización (OR 1,05 (IC del 95%: 0,86;1,30)), aunque el análisis de subgrupos reveló una mayor probabilidad de hospitalización en pacientes con enfermedad de Crohn (OR 1,42, IC del 95%: 1,28;1,58). En 9 de 10 estudios, no se informaron diferencias significativas por sexo en el uso de biológicos, aunque en 6 de 6 estudios, las pacientes mujeres mostraron menor adherencia a los biológicos. En 11 de 13 estudios, no se informó de diferencias significativas por sexo en el uso de corticosteroides. La evidencia sobre el impacto de los ingresos económicos y la educación en la utilización de servicios de salud fue escasa y señaló en diferentes direcciones. La considerable heterogeneidad entre los estudios se explicó, en parte, por diferencias en el tipo de EII y la edad.

Como conclusión, los resultados de esta revisión sistemática indican que los pacientes masculinos con EII tienen una probabilidad significativamente mayor de someterse a cirugía que las pacientes femeninas con EII, pero en general no tienen más probabilidades de ser hospitalizados. Por otro lado, las pacientes femeninas parecen tener una adherencia significativamente menor a los biológicos en comparación con los pacientes masculinos. Por lo tanto, los médicos no deben subestimar el impacto del sexo en la utilización de servicios de salud. La evidencia

sobre las diferencias basadas en los ingresos y la educación sigue siendo escasa.

### Comentarios

El artículo proporciona una revisión sistemática del impacto del sexo, los ingresos y la educación en la utilización de servicios de salud entre pacientes con EII, una condición que conlleva una carga significativa en términos de hospitalización y procedimientos quirúrgicos. Uno de los hallazgos clave es que los pacientes masculinos tienen una mayor probabilidad de someterse a cirugía en comparación con las mujeres, lo que plantea interrogantes sobre la biología subyacente o las diferencias en el manejo clínico entre sexos. Sin embargo, no se observan diferencias significativas en la tasa de hospitalización entre hombres y mujeres, excepto en pacientes con la enfermedad de Crohn, donde los hombres tienen un mayor riesgo de hospitalización.

Un aspecto interesante es la adherencia a los biológicos, donde las

mujeres muestran una adherencia significativamente menor, lo que podría deberse a factores sociales, biológicos o incluso a la percepción de los efectos secundarios, lo cual merece mayor atención. Además, aunque el artículo menciona la posible influencia de los ingresos y la educación en la atención sanitaria, los datos disponibles son limitados y muestran resultados contradictorios, lo que resalta la necesidad de más investigaciones en este ámbito.

La revisión destaca la importancia de no subestimar el impacto del sexo en el manejo y tratamiento de la EII. Este tipo de análisis es fundamental para desarrollar estrategias clínicas personalizadas y para garantizar que las diferencias demográficas no afecten negativamente la atención médica que reciben los pacientes. Sin embargo, la falta de datos concluyentes sobre los factores socioeconómicos indica que todavía hay mucho por investigar para comprender completamente cómo influyen estos aspectos en el tratamiento y el manejo de la EII.

## PEDIATRÍA



María José  
Lirola  
Cruz<sup>2</sup>



Marta  
Cano  
Cabrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Pediatría y Áreas Específicas Grupo IHP

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

### REGISTRO INTERNACIONAL HYPERPED-COVID: IMPACTO DE LA EDAD DE INICIO, PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA EN EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (MIS-C)

Caorsi R, Consolaro A, Spezziani C, et al. J Autoimmun. 2024;147:103265.

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) es una entidad recientemente descrita que hace referencia a la reacción inflamatoria generalizada que ocurre en personas que han estado expuestas a la infección por SARS-COV2. La mayoría de los casos se han producido en niños mayores de 5 años, aproximadamente 4-6 semanas después de haber presentado la enfermedad.

En 2020, la red europea de referencia en enfermedades inmunológicas raras (ERN-RITA) propuso una iniciativa de colaboración, que contó con el apoyo de las principales sociedades internacionales implicadas, con el objetivo de recopilar datos sobre la presentación clínica, los parámetros de laboratorio y la respuesta al tratamiento de los pacientes diagnosticados de MIS-C. Se recopilaron datos de 1009 pacientes con MIS-C diagnosticados entre marzo de 2020 y septiembre de 2022, pertenecientes a 48 centros hospitalarios ubicados en 22 países de todo el mundo. Se identificaron tres macroáreas geográficas homogéneas: Europa Occidental, Europa Central y Oriental, y América Latina. Y se realizó un análisis estadístico de los datos:

- En cuanto a las manifestaciones clínicas, se observaron manifestaciones hematológicas en el 75% de los pacientes, siendo las más frecuentes la linfopenia, trombocitopenia e hipercoagulabilidad. Las manifestaciones mucocutáneas se reportaron en el 88,5% y fueron principalmente queilitis, conjuntivitis, edema de extremidades y descamación. Las manifestaciones cardiovasculares, sobre todo dolor torácico, miocarditis y disfunción miocárdica aparecieron en el 60% de los pacientes. El dolor abdominal fue el síntoma gastrointestinal más frecuentemente observado y casi el 50% de los pacientes mostraron afectación de órganos linfoides. La distribución de las manifestaciones clínicas varió entre los cuatro macroáreas geográficas, los pacientes que vivían en países de Europa Occidental generalmente mostraban una incidencia significativamente menor de manifestaciones clínicas, probablemente relacionadas con la derivación temprana a hospitalización y tratamiento.
- En cuanto al tratamiento las inmunoglobulinas intravenosas y los glucocorticoides fueron los

tratamientos más utilizados en todas las áreas. El uso de biológicos fue casi exclusivo de los países europeos. La profilaxis con heparina se utilizó en 329 pacientes (32%).

- En cuanto a las complicaciones y resultados finales de los 1009 pacientes, 941 (93,3%) presentaron una recuperación completa, 60 (5,9%) tuvieron secuelas y 8 (0,8%) fallecieron. Las secuelas afectaron principalmente al sistema cardiovascular, entre ellas aneurismas/dilataciones coronarias persistentes y disfunción. También fueron frecuentes complicaciones neuropsiquiátricas.

El análisis multivariable demostró que el área geográfica de residencia, junto con la presencia de enfermedades cardíacas graves y la no utilización de profilaxis con heparina fueron algunos de los factores más fuertemente asociados con un resultado desfavorable. Los países con recursos limitados mostraron un retraso general en la remisión de pacientes y la disponibilidad limitada de opciones de tratamiento que parecen jugar un papel relevante en el desenlace final de la enfermedad.

### Comentarios

Dado que el MIS-C fue una entidad nueva que apareció en mitad de la pandemia del SARS-COV2 fueron muchos los interrogantes a nivel fisiopatológico y de manejo clínico que fueron surgiendo. Aunque tras el inicio de la vacunación, su incidencia se vio reducida significativamente, a este respecto resulta de especial interés realizar registros de pacientes con datos que nos aporten información acerca de factores que pudieron influir en su evolución. Con este estudio se ha conseguido describir las variaciones en la presentación y tratamiento del MIS-C en diferentes grupos de edad y regiones geográficas a nivel internacional.

## FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL (DMJ): UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Sener S, Cam V, Ozen S y Batu D. *Clinical Rheumatology* (2024) 43:591–602. doi.org/10.1007/s10067-023-06740-3

Los fármacos modificadores de la enfermedad como la hidroxiquina, metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetilo y la azatioprina se encuentran entre los fármacos frecuentemente preferidos en el tratamiento de la DMJ. Sin embargo no son infrecuentes el fracaso del tratamiento y algunas complicaciones como calcinosis, contracturas articulares, vasculitis y lipodistrofia. Además, algunos pacientes desarrollan efectos secundarios relacionados con el tratamiento, especialmente debido al uso prolongado de corticosteroides. Aunque no existe un consenso claro sobre cuándo y cómo usarlos, los fármacos biológicos se utilizan cada vez más, especialmente en casos resistentes/recurrentes y para el manejo de complicaciones.

Los autores nos presentan esta revisión cuyo objetivo es examinar estudios previos sobre el uso de fármacos biológicos en pacientes con DMJ. Realizan una búsqueda bibliográfica a través de PubMed/MEDLINE y Scopus desde los inicios de las bases de datos relacionadas hasta 1 de febrero de 2023. Identifican 74 artículos (495 pacientes con DMJ tratados con fármacos biológicos, 538 tratamientos biológicos). La mediana de edad de los pacientes fue de 9,8 (1-17) años (F/M:1,8). Las afectaciones de órganos más comunes fueron la piel (92,6%), sistema gastrointestinal (18,3%) y pulmón (14,3%). Los biológicos más utilizados fueron el rituximab (RTX) (50%) y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (34,8%). En unos pocos casos, abatacept (4,3%), agentes antiinterleucina-1 (0,9%), tocilizumab (0,9%), bortezumib (0,4%), ustekinumab (0,2%),

eculizumab (0,2%) y golimumab (0,2%). La duración del tratamiento biológico se recoge en 148 pacientes, siendo la mediana 1,1 (0,1-5,2) años. La mayoría de los pacientes habían utilizado previamente y/o concomitantemente al menos un agente inmunosupresor con o sin corticosteroides. Después de los corticosteroides (80,1%), el metotrexato (79,7%) y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (51,6%) fueron los fármacos no biológicos más utilizados en los pacientes.

RTX fue el preferido con mayor frecuencia en pacientes con afectación cutánea grave (46,3%). La mejora con RTX se obtuvo en el 60,1% de los tratamientos. Infliximab fue el más frecuentemente preferido en calcinosis (43,3%), mientras que adalimumab en afectación cutánea (50%) y etanercept en enfermedades resistentes/recurrentes (80%). Se consiguió mejoría en el 44,4% de los tratamientos anti-TNF. Se observaron eventos adversos en el 46,8% (58/124) de todos los tratamientos. Las reacciones alérgicas fueron los eventos adversos graves más comunes, asociándose en la mayoría de los casos al infliximab.

### Comentarios

Se trata de la primera revisión detallada de la literatura sobre el uso de productos biológicos en la DMJ y demuestra que estos fármacos se utilizan cada vez más en el tratamiento de la DMJ refractaria/recurrente con un perfil de eficacia y seguridad aceptable, lo que nos podría animar a utilizarlos en una fase más temprana del curso de la enfermedad en la DMJ refractaria. Sin embargo, los datos obtenidos provienen principalmente de pequeños estudios de cohortes o series de casos, siendo necesario realizar estudios controlados que comparen la eficacia y seguridad de estos fármacos, proporcionando evidencia que apoye la superioridad de productos biológicos específicos sobre otros en el tratamiento de la DMJ.

## RECOMENDACIONES DE EULAR/PRES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE STILL, QUE COMPRENDE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA Y LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease

Fautrel B, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;0:1-14

En 2022, EULAR y PReS deciden unir sus esfuerzos para desarrollar guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA).

Fruto de este trabajo conjunto surgen unas recomendaciones generales y específicas.

Dentro de las **recomendaciones generales**: (a) el reconocimiento de la AIJs y la ESIA como una única enfermedad llamada Enfermedad de Still (ES); (b) la necesidad de que los objetivos y estrategia del tratamiento deben basarse en la toma de decisiones compartidas entre los padres/pacientes y el equipo tratante; (c) la importancia de ajustar el tratamiento a la meta, evaluando la actividad de la enfermedad y adaptando la terapia; (d) el síndrome de activación macrófaga (SAM) debe detectarse y tratarse precozmente.

Dentro de las **recomendaciones específicas**:

— Con respecto al **diagnóstico**: (1) Se deben utilizar definiciones operativas para identificar a los pacientes con ES: Fiebre, exantema, afectación musculoesquelética y elevación sérica de los parámetros inflamatorios (leucocitosis neutrofilica, aumento de la PCR y la ferritina); (2) la elevación marcada de IL-18 y/o S100 respalda

firmemente el diagnóstico y se deben medir si están disponibles; (3) se deben considerar diagnósticos alternativos, como neoplasias, infecciones, otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas y trastornos autoinflamatorios monogénicos.

— Con relación a los **objetivos y plazos**: (4) Se define la enfermedad clínicamente inactiva (ECI) como la ausencia de síntomas de la enfermedad y VSG o PCR normales. La remisión se define como un período de al menos 6 meses con ECI; (5) para alcanzar el objetivo final (remisión sin fármacos), se recomiendan objetivos intermedios a alcanzar a la semana, 4 semanas, 3 y 6 meses.

— Con respecto a los **tratamientos**: (6) Para evitar el uso prolongado de glucocorticoides (GC) sistémicos se debe priorizar el uso de inhibidores de IL-1 e IL-6; (7) y hacerlo lo antes posible; (8) se debe lograr el mantenimiento de ECI sin GC de 3 a 6 meses antes de iniciar la reducción gradual de FAMEb

— Respecto a las **complicaciones**: (9) dado que en cualquier momento de la enfermedad pueden aparecer complicaciones graves/potencialmente mortales (SAM o enfermedad pulmonar, EP), los pacientes deben ser controlados activamente; (10) considerar el SAM en pacientes con fiebre persistente, esplenomegalia, ferritina elevada o en aumento, recuentos celulares inapropiadamente bajos, pruebas de función hepática anormales, CID y triglicéridos elevados o en aumento; (11) el tratamiento del SAM debe incluir GC en dosis altas y se deben considerar en la terapia inicial tratamientos como anakinra, ciclosporina y/o inhibidores de IFN $\gamma$ ; (12) la EP debe ser buscada activamente, a través de síntomas clínicos, pruebas de

función pulmonar y TAC de alta resolución; (13) la presencia de factores de riesgo o el desarrollo de la EP en la ES no debe considerarse una contraindicación para los inhibidores de IL-1 o IL-6; (14) los pacientes difíciles de tratar, con SAM y EP deben ser manejados en colaboración con centros expertos en ES.

### Comentarios

Artículo de obligada lectura. Este es el primer conjunto de recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con ES en todas las edades. Este esfuerzo reconcilia las opiniones y posiciones de los pediatras y los reumatólogos de adultos. Es importante destacar que este esfuerzo establece nuevos objetivos para abor-

dar cuestiones clave con el fin de lograr un tratamiento óptimo del paciente: un conjunto común de criterios de diagnóstico/clasificación, posiblemente incluyendo biomarcadores modernos, una medida común de la actividad de la enfermedad y una mejor comprensión de las vías patogénicas, con especial atención a los pacientes difícil de tratar, con SAM y EP.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román <sup>1</sup>



Francisco J. García Hernández <sup>1,2</sup>



Rocío González León <sup>1,2</sup>

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

## EL PROBLEMA DE LA ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR O HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

(Le Bozec A, Korb-Savoldelli V, Boiteau C et al. Medication adherence, related factors and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Respir Rev* 2024; 33: 240006).

La adherencia a la medicación (AM), definida como el grado en que un paciente cumple adecuadamente con la medicación y cuidados generales prescritos, es un elemento fundamental en el tratamiento de cualquier proceso. Como señala la O.M.S., hay múltiples factores, incluyendo los relacionados con el paciente, su enfermedad, su trata-

miento, su relación con el equipo sanitario y su situación económica, que pueden influir en la AM. Es evidente que una fuerte AM mejora los resultados en enfermedades crónicas pero esta circunstancia se ha explorado sólo de forma esporádica en hipertensión arterial (HAP) y en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). El estudio que analizamos es una revisión sistemática muy amplia y cuidada de pacientes con HAP o HPTEC, mediante búsqueda en múltiples bases de datos (Medline, Embase, Cochrane Central, Clinical-Trials.gov, Scopus, Web of Science y Google Scholar) desde el 6 de marzo de 1998 al 6 de julio de 2023. Se aceptaron 20 estudios, que incluyeron la AM como criterios de valoración primario o secundario, con 22.675 pacientes. Los objetivos planteados fueron 1) determinar el alcance de la AM, en estos pacientes, abarcando tanto tratamientos específicos como no espe-

cíficos de la hipertensión pulmonar (HP). 2) proporcionar una idea de las metodologías empleadas para evaluar AM. 3) investigar los factores relacionados con niveles bajos o altos de AM. 4) valorar los resultados clínicos asociados con AM baja. Se observó una considerable heterogeneidad en los métodos empleados. Las medias de AM variaron de 0,62 a 0,96, y la proporción de pacientes que presentaban AM alta varió del 40% (IC del 95%: 35-45%) al 94% (IC del 95%: 88-97%). Los factores asociados con baja AM incluyeron una mayor complejidad del tratamiento (monoterapia vs terapia combinada específica, número de medicamentos tanto específicos como inespecíficos y mayor frecuencia de tomas) como el más importante; no obstante no se llegó a conclusiones valorables cuando se analizó diferencialmente la AM en relación con el tipo de HP (HAP vs HPTEC) o con cada uno de los agentes específicos o ines-

pecíficos empleados. Otros factores significativos fueron el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, mayor edad (solo considerada en 2 de los estudios) y el copago (factor este último que no influye en nuestro país, dada la universalidad de la asistencia sanitaria con la que contamos) aunque la divergencia entre distintos estudios es notable. Solo tres estudios indican una relación positiva entre calidad de vida y alta AM. La AM alta parece estar asociada con tasas reducidas de hospitalización, de estancias hospitalarias, de visitas ambulatorias y de costos de atención médica. Esta revisión subraya la heterogeneidad de la AM entre los estudios. Sin embargo, los hallazgos sugieren que una AM alta podría mejorar los resultados clínicos de los pacientes y aliviar la carga económica. La identificación de factores constantemente asociados con una AM deficiente podría fortalecer los esfuerzos educativos para estos pacientes y, en última instancia, contribuir a mejores resultados clínicos y económicos.

### Comentarios

Como aspecto positivo de este artículo destacamos el amplio número de pacientes considerado. No obstante la discordancia entre los distintos trabajos, en cuanto a la metodología de valoración de la AM y la falta de uniformidad en la amplitud de la recogida de datos de los pacientes dificultan la obtención de resultados, pese a la compleja y cuidadosa metodología de análisis que emplean los autores de esta revisión, por lo que nos queda una gran incertidumbre en cuanto a la importancia de muchos factores posiblemente implicados. Un dato importante, a nuestro entender, es la exclusión de pacientes jóvenes (menores de 18 años) que, en otros procesos crónicos, como lupus eritematoso sistémico, se comportan como de muy baja AM. Y, otro comentario: habría que plantearse la veracidad de las respuestas de los pacientes en los cuestionarios incluidos en la metodología de este estudio. Volviendo a pacientes con

lupus (al fin y al cabo también un proceso crónico y de tratamiento complejo) se pudo comprobar, mediante la determinación de tasa de hidroxiclороquina (cuya persistencia en sangre es muy prolongada), la diferencia entre al cumplimiento del tratamiento afirmado por muchos pacientes...y la dura realidad: de un 7 a un 29 % de “incumplidores” (Costedoat-Chalumeau N. *Arthritis Rheum* 2006 y Ting TV et al. *J Rheumatol* 2012, respectivamente). El antiguo aforismo establece que “Omnis diabeticus mendax est” (todos los diabéticos mienten) ¿Qué pasa con los pacientes con HP?

Este trabajo, cuya lectura detenida recomendamos, es libremente accesible en internet:

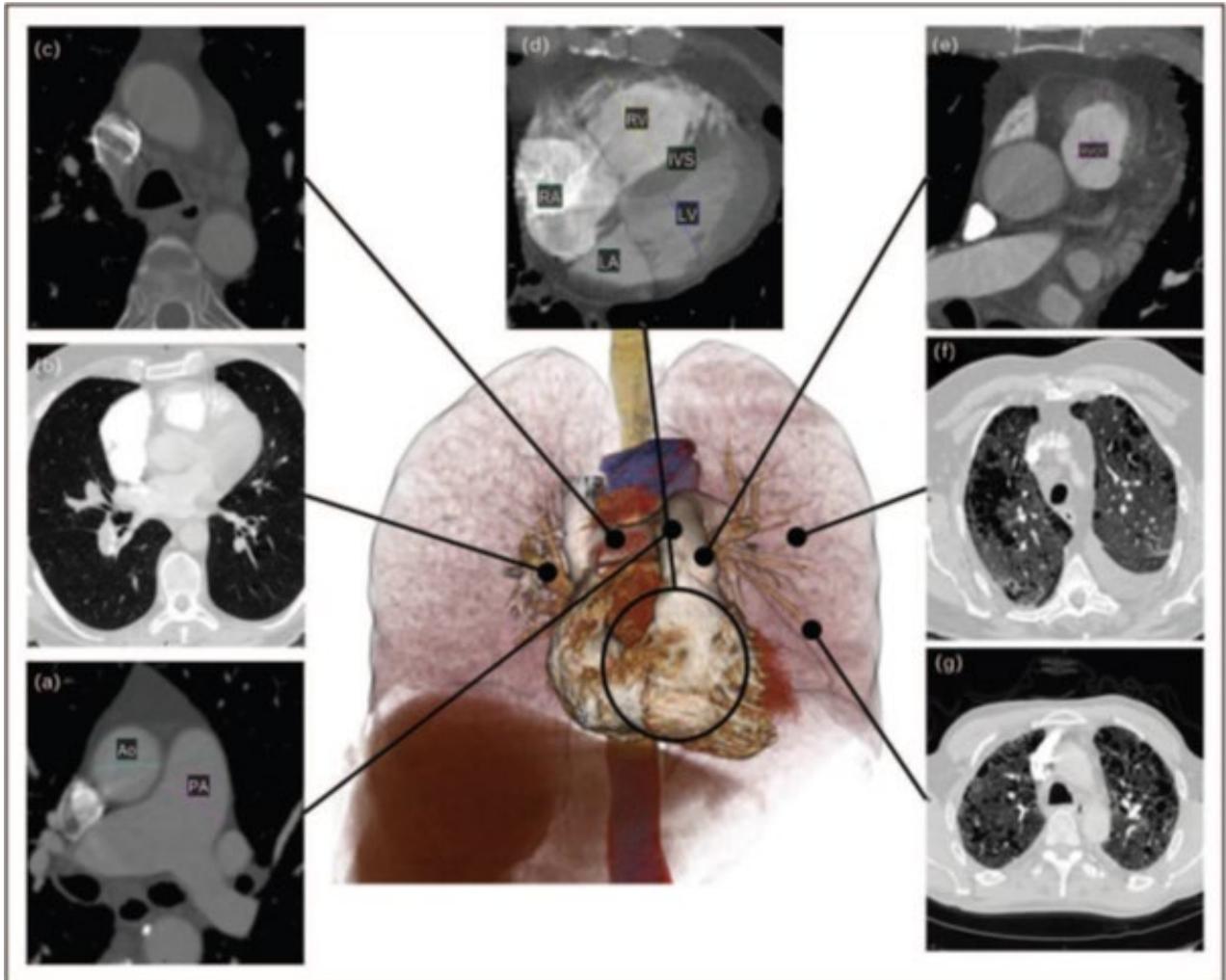
<https://err.ersjournals.com/content/33/173/240006.article-info>

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA A LA VALORACIÓN DEL FENOTIPO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS IMÁGENES OBTENIDAS MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

Le Bozec Sharkey MJ, Checkley EW, Swift AJ. Applications of artificial intelligence in computed tomography imaging for phenotyping pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2024 Jul 10. doi: 10.1097/MCP.0000000000001103. Epub ahead of print. PMID: 38989815).

Los autores, pertenecientes al Departamento de Medicina Clínica de la Universidad de Sheffield (UK), inician su trabajo argumentando que la hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad heterogénea con una morbilidad y mortalidad significativas. La identificación precisa de fenotipo del paciente es esencial para determinar la causa concreta y el abordaje terapéutico posterior. El diagnóstico se realiza en base a múltiples investigaciones: bio-

químicas, de función pulmonar, radiológicas e invasivas. Aunque el diagnóstico definitivo del proceso es el cateterismo cardíaco derecho (CCD) afirman que la tomografía computarizada (TC) desempeña un papel central en la determinación del fenotipo de la hipertensión pulmonar en cada paciente, lo que es clave para establecer las distintas estrategias de tratamiento, completamente diferentes para cada subtipo de HP. De hecho, tanto la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) como la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) recomiendan que se obtengan imágenes por TC en todos los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar. Especialmente, con la angiografía pulmonar-TC con contraste (APTC), se obtiene una valiosa y variada información, no solo acerca de la HP embólica crónica (HPTEC), sino que es más precisa que la TC simple en el estudio de anomalías vasculares, de las estructuras cardíacas y de las alteraciones parenquimatosas. En la figura 1 de su trabajo sintetizan la amplia variedad de estos hallazgos: (a) Dilatación de la arteria pulmonar (b) Evaluación de arterias pulmonares para detectar HPTEC, obstrucción pulmonar e información sobre malformaciones AV, aneurismas y vasculitis de grandes vasos. (c) Estructuras mediastínicas, incluidas dilataciones bronquiales y esofágicas, linfadenopatía y derrame pericárdico. (d) Tamaño y forma de las cámaras cardíacas e hipertrofia miocárdica, para evidenciar insuficiencia cardíaca izquierda y derecha, cardiopatía congénita y drenaje venoso arterial anómalo. (e) Engrosamiento del tracto de salida del ventrículo derecho (VD) sugestivo de hipertrofia. (f) Derrame pleural y pericárdico, ascitis y características de insuficiencia cardíaca izquierda y derecha. (g) Presencia y gravedad de afectación del parénquima pulmonar, como alteraciones de densidad, opacificación o panalización. Hallazgos, todos ellos, que son factores muy importantes para la diferenciación de los fenotipos de HP.



Se han desarrollado muchas herramientas de IA para la evaluación, mediante TC, de la HP y enfermedades relacionadas. Los autores realizan a continuación una descripción detallada de las últimas aplicaciones que van surgiendo, de las diferentes técnicas, con pormenorización de sus características y análisis minucioso de los resultados que proporcionan, incluyendo una interesante iconografía y una amplia bibliografía de apoyo. Así, recientemente se han desarrollado herramientas de segmentación multiestructural en cohortes de

HP e hipertensión no pulmonar (HnP) utilizando la arquitectura UNet de última generación. Estas segmentaciones se corresponden con las empleadas habitualmente por radiólogos capacitados, lo que proporciona métricas clínicamente valiosas en un tiempo significativamente menor. Concretamente, la evaluación del parénquima pulmonar con IA identifica y cuantifica, con precisión, los patrones de enfermedad pulmonar mediante la integración de múltiples técnicas radiómicas, como el análisis de texturas y su clasificación

### Comentarios

Como concluyen los autores, se están desarrollando numerosas herramientas de IA para identificar y cuantificar muchos parámetros clínicamente relevantes tanto en la HP como en cohortes de enfermedades relacionadas, herramientas que pueden proporcionar información clínica precisa y eficiente, lo que influye, de forma nada invasiva, en la toma de decisiones clínicas. El trabajo, que merece la pena consultar ampliamente, es de libre acceso en: [https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/full-text/9900/applications\\_of\\_artificial\\_intelligence\\_in.182.aspx](https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/full-text/9900/applications_of_artificial_intelligence_in.182.aspx)

## ASESORAMIENTO Y PRUEBAS GENÉTICAS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: UNA DECLARACIÓN DE CONSENSO EN NOMBRE DEL CONSORCIO INTERNACIONAL DE ESTUDIOS GENÉTICOS EN HAP

Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201471 [DOI: 10.1183/13993003.01471-2022].

Es un extenso y minucioso estudio, realizado por un no menos extenso e internacional número de instituciones acerca de los condicionantes genéticos en las distintas variantes de hipertensión pulmonar (HP). Desde el descubrimiento inicial de que la hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede ser causada por variantes del gen de *BMPR2* (proteína morfogenética ósea receptor 2), ahora también se sabe que varios genes, algunos pertenecientes a distintas clases funcionales, predisponen también a su desarrollo. Como consecuencia, tantos los clínicos especialistas y no especialistas como los servicios de salud, se enfrentan cada vez más a una serie de preguntas sobre la necesidad, los enfoques y el riesgo/beneficio de la realización de pruebas genéticas para pacientes con HAP y/o sus familiares relacionados. Este artículo proporciona un enfoque basado en el consenso para las recomendaciones de asesoramiento y la evaluación de las mejores prácticas actuales para realizar pruebas genéticas relacionadas con estas enfermedades así como el marco y el tipo de información que se debe proporcionar a los pacientes y familiares a través del proceso de asesoramiento genético, y describe el grado de conocimiento actual

existente sobre los genes causales que deben ser analizados. Los beneficios de incluir pruebas genéticas moleculares dentro del protocolo de manejo de los pacientes con HAP incluyen la identificación de individuos clasificados erróneamente por otros enfoques de diagnóstico, la optimización de la caracterización fenotípica, por la agregación de datos obtenidos por otros medios, incluidos ensayos clínicos, y, lo que es más importante, la necesidad de cribado en cascada para la detección de portadores sanos de variantes causales, a quienes se debe ofrecer una evaluación periódica. Resulta muy útil tanto al análisis detallado de cada una de las variantes genéticas (confirmadas o posible), como el grado de influencia en las distintas modalidades de HP, así como el esquema incluido que recoge los pasos sucesivos recomendables para el asesoramiento genético.

El artículo es de una extensión y una complejidad tal que, más que entrar en una síntesis del mismo, recomendamos su lectura detallada. Nos limitaremos aquí a reproducir los puntos claves que sintetizan los autores:

- A todos los probandos diagnosticados de HAP idiopática (HAPI), familiar (HAPF), veno-oclusiva/hemangiomas capilar, inducida por anorexígenos y cardiopatía congénita se les debe ofrecer asesoramiento y pruebas genéticas.
- Se debe emplear un método de secuenciación de panel de genes de HAP que incluya al menos todos los genes con “fuerte evidencia” de asociación con HAP (*ACVRL1*, *ATP13A3*, *BMPR2*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *GDF2*, *KCNK3*, *KDR*, *SMAD9*, *SOX17* y *TBX4*) utilizando secuenciación de nueva generación. La lista de genes debería revisarse a medida que se identifican genes adicionales.
- El método de valoración debe complementarse con la evaluación de niveles intragénicos de delecciones o duplicaciones, particularmente para *BMPR2*, *ACVRL1*, *ENG* y *TBX4*.
- En los Individuos sintomáticos con HAPF, niños con resultados genéticos normales en un panel de genes de HAP y en los pacientes con una anomalía congénita, independientemente de su edad, se debe considerar la secuenciación del exoma/genoma en varios miembros de la familia afectados y en ambos padres para aumentar la posibilidad de identificar la variante que causa la enfermedad.
- Deben ofrecerse pruebas genéticas en cascada, en consulta con profesionales genéticos, a familias con identificación de una variante patogénica (o probablemente patogénica) asociada a HAP.
- Las personas asintomáticas con riesgo genético deben recibir un seguimiento regular y deben estar informados acerca de los síntomas asociados a HAP para permitir un diagnóstico y un inicio tempranos de tratamiento si se detecta evidencia de HAP.
- Las variantes de importancia incierta deben reevaluarse a intervalos regulares para tener en cuenta los nuevos datos publicados. Los expertos en hipertensión pulmonar pueden consultar la base de datos ClinVar para obtener más información acerca de una variante específica o contactar con laboratorios especializados para solicitar una reevaluación.

El artículo es de libre acceso en <https://erj.ersjournals.com/content/erj/61/2/2201471.full.pdf>

# VASCULITIS



José Luis  
Callejas  
Rubio



Manuela  
Moreno  
Higuera

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

## ADALIMUMAB VERSUS TOCILIZUMAB EN TAKAYASU: TANTO MONTA, MONTA TANTO

Wang J, Kong X, Ma L, et  
al. *Rheumatology (Oxford)*.  
2024;63(5):1359-67.

El tratamiento de la arteritis de Takayasu (AT) no está bien establecido. Mientras las guías EULAR recomiendan el uso de tocilizumab (TCZ) o anti-TNF en formas recurrentes o refractarias, la ACR recomienda anti-TNF sobre TCZ en las formas refractarias.

Con idea de responder a esta pregunta se realiza este ensayo clínico para comparar la eficacia y seguridad de adalimumab (ADA) a dosis de 40 mg/2 semanas, subcutáneo, combinado con glucocorticoides (GC) y metotrexate (MTX) a dosis de 15 mg/semanal frente a TCZ a dosis de 8 mg/kg/4 semanas combinado como GC y MTX en pacientes con AT activa y grave. Los GC se empezaron a dosis de 0,8 mg/kg/día y fueron reducidos cuando el NIH <2. Se incluyeron un total de 40 pacientes (21 ADA vs 19 TCZ) que cumplían criterios clasificatorios de ACR de 1990 y tenían enfermedad activa, definida como una puntuación de dos de los criterios de actividad del NIH, y enfermedad grave con manifestaciones que afectasen la vida o un órgano (pérdida de

agudeza visual, ictus, cardiopatía isquémica o isquemia de miembros).

La eficacia fue definida como una dosis de GC <15 mg/día a los 6 meses o 10 mg/día a 9 y 12 me-ses sin nuevos síntomas o sin empeoramiento de los síntomas sistémicos, sin nuevo o sin empeoramiento de los síntomas vasculares y sin nuevos o sin empeoramiento de las pruebas de imagen. Se definió remisión completa cuando se alcanzó la eficacia con reactantes normales y recidiva como reactivación de la enfermedad (NIH >2) después de alcanzar la remisión durante el tratamiento.

La eficacia a los 6 meses fue significativamente superior en el brazo de ADA (85,7%) que en el del TCZ (2,63%), si bien a los 9 y 12 meses fue similar en ambos grupos. El porcentaje de pacientes que consiguió una dosis de 10 mg/día a los 6 meses fue similar en ambos grupos (47,3 vs 43,7%). Durante los primeros 12 meses de tratamiento, el riesgo de recidivas y efectos adversos fue similar en los dos grupos (ADA vs TCZ 9,52 vs 10,53% y 38,1 vs 47,3%, respectivamente)

Los autores concluyen que la combinación ADA, GC y MTX puede ser más eficaz que la combinación TCZ, GC y MTX en pacientes con AT activas y graves.

## Comentarios

Con los resultados de este estudio parece que aunque ADA pueda ser más rápido que TCZ en alcanzar la eficacia, a los 9 meses ya no hay diferencias entre ambos grupos, por lo que a efectos prácticos y con la evidencia actual, tanto monta, monta tanto ADA como TCZ.

## PULSOS DE CORTIS EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES, ¿INOCUOS Y EFICACES?

Henningson H, Hammar B, Mohammad AJ. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 doi: 10.1093/rheumatology/keae459.

Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes diagnosticados de arteritis de células gigantes (ACG) mediante biopsia de la arteria temporal entre 2004 y 2019, en el que se analizan, entre otros, los cambios en la agudeza visual (AV), la ocurrencia de comorbilidades y la mortalidad en 490 pacientes con una edad media de 75+/-8 años, 111 tratados con pulsos de 6-metilprednisolona (P6MP) y 308 tratados con glucocorticoides (GC). El 44% (184) pacientes refirieron manifestaciones visuales con pérdida de AV en 21% (87), amaurosis fugax 4%

(18), diplopía en 8% (34) y otros en 11% (45). La isquemia visual debida a ACG fue confirmada por un oftalmólogo en 22% (90) pacientes, 62 de los cuales habían recibido P6MP y 28 fueron tratados con GC. Entre 2004-2007, 13 pacientes recibieron P6MP, 11 (85%) con manifestaciones visuales, y entre 2008 a 2019, 98 pacientes (95%) con manifestaciones visuales.

Hubo una tendencia a una mejoría en la AV en los pacientes tratados con P6MP, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Los tratados con P6MP tuvieron un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el año siguiente (OR 2,59), incluso después de ajustar por la dosis acumulada de GC a los 3 meses (OR 3,3). No hubo diferencias en la mortalidad.

Los autores concluyen que comparados con los pacientes con ACG tratados sólo con GC, los tratados con P6MP tuvieron una mayor incidencia de diabetes en el primer año, no tuvieron mejoría significativa en AV y la dosis acumulada GC no fue significativamente menor.

### Comentarios

Aunque se trata de un estudio retrospectivo, con muchos problemas metodológicos, nos ha parecido interesante por dos motivos. El primero porque creemos que nunca se va a saber si los P6MP son mejores o no que solo GC, ya que nadie va a ser capaz de hacer un ensayo clínico para demostrarlo. El segundo, porque frena la idea de la bondad de los P6MP frente a los GC orales, el riesgo de diabetes, al igual que en otros estudios con el riesgo de infecciones, es mayor.

### RITUX-AVACOPAN: UNA BUENA COMBINACIÓN EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Geetha D, Dua A, Yue H, et al. *Ann Rheum Dis.* 2024 11;83(2):223-32.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y seguridad del avacopan (AVA) en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) tratados con rituximab (RTX) del estudio ADVOCATE.

Los objetivos principales fueron la remisión en la semana 26 (definida como BVAS de 0 sin corticoides 4 semanas antes de la semana 26) y la remisión sostenida a la semana 52 (definida como remisión entre la semana 26 y 52 sin corticoides en las 4 semanas antes de la semana 52 y no recidiva entre la semana 26 y 52 (definiendo recidiva como presencia de actividad de la vasculitis después de haber alcanzado un BVAS de 0, o al menos un ítem mayor o tres menores de BVAS; o 1-2 menores durante dos visitas consecutivas). Los objetivos secundarios fueron el índice de toxicidad de glucocorticoides, el filtrado glomerular (FG), el cociente albúmina/creatinina en orina, la calidad de vida y la seguridad.

Los grupos fueron AVA 30 mg/12 horas o placebo hasta la semana 52, y prednisona o placebo empezado con 60 mg/día de prednisona con descenso hasta la suspensión en la semana 21. El 46,7% de los pacientes del grupo de AVA fueron PR3 y el 45,8% del grupo de corticoides.

De 330 pacientes que se incluyeron en el ADVOCATE, 214 (64,8%) recibieron RTX semanal durante 4 semanas, presentando 163 (72%) vasculitis renal y siendo 125 (58,4%) pacientes de recién

te diagnóstico. La remisión a la semana 26 y la sostenida a la 52 fue alcanzada en 83/107 (77,6%) y 76/107 (71%) de los pacientes en el grupo de AVA y 81/107 (75,7%) y 60/107 (56,1%) en el grupo de corticoides, respectivamente. El porcentaje de recidivas en el grupo de AVA fue del 8,7% frente al 20,2% en el de corticoides, con una reducción del riesgo de recaídas del 50,8%. El incremento en el FG a la semana 52 fue de 5,8 ml/minuto en grupo AVA partiendo de un FG de 50,8 y en el grupo de corticoides de 2,8 ml/minuto partiendo de una basal de 46,8 ml/min. La velocidad de reducción de la albuminuria y toxicidad por corticoides favoreció también al grupo tratado con AVA. Efectos adversos graves ocurrieron en 34,6% y 39,3% de los pacientes con ACA y prednisona, respectivamente.

Los autores concluyen que en los pacientes con VAA que reciben RTX como tratamiento de inducción, la eficacia de añadir AVA comparada con prednisona fue similar a la semana 26 y superior en la 52, con un perfil bueno de seguridad. Además AVA se asoció como mejoría en el pronóstico renal y una menor toxicidad con corticoides.

### Comentarios

En espera de que las guías de manejo de las VAA posicionen al AVA en el algoritmo terapéutico, los resultados a largo plazo en cuanto a la remisión y sobre todo, la mejoría en el FG y la disminución de las recidivas hacen que probablemente a corto plazo, en nuestra opinión, AVA sea tratamiento de primera línea junto a RTX, al menos en pacientes con afectación renal.

# NEFROLOGÍA



Adoración  
Martín  
Gómez<sup>1</sup>



Ana  
Ávila  
Bernabéu<sup>2</sup>



María del Mar  
Castilla  
Castellano<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología.  
Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>3</sup> Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

## NO TODO FULL HOUSE ES POKER

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

Es una revisión sistemática en la que nefrólogos y un nefropatólogo analizan 57 estudios que incluyen 377 pacientes diagnosticados de Nefropatía Full House (biopsia renal con IgA, IgG, IgM, C3 y C1q me-

dante IF o IHQ) no lúpicas, esto es, las llamadas “*Lupus Like o Non Lupus Full House Nephropathy*”. Para su aclaración, ver tabla 1. El 70% de los trabajos eran de los últimos 10 años.

**Table 1. Definitions of systemic lupus erythematosus–like entities for the purpose of this analysis**

Entity	Definitions
Nonlupus full house nephropathy	A concurrent positive staining for IgA, IgG, IgM, C3, and C1q at IF or immunohistochemistry on kidney biopsy with LN light microscopy lesions (ISN/RPS <sup>14</sup> ), without clinicolaboratory findings of SLE <sup>2</sup>
Kidney-limited SLE	Clinicolaboratory parameters fulfilling the stand-alone kidney SLE classification criteria (SLICC 2012 <sup>12</sup> /EULAR 2019 <sup>15</sup> ), requiring ANA or/dsDNA and biopsy proven LN
C1q nephropathy	Deposition of dominant or codominant mesangial C1q ( $\geq 2+/4$ ) in the absence of clinical or immunological features of SLE <sup>16</sup>
Nonfull house LN	LN cases (mostly class V <sup>1</sup> ) without full-house pattern of IF, with positive capillary loop IgG, and negative or trace IgA, IgM, and C1q <sup>17</sup>
Silent SLE	SLE without clinical and laboratory features of kidney involvement but with biopsy-proven nephritis <sup>18</sup>
Seronegative SLE	Multiple clinicolaboratory parameters fulfilling SLE classification criteria (ACR 1997 <sup>19</sup> /SLICC 2012 <sup>12</sup> ) involving different organs, though ANA negativity
Podocyte infolding glomerulopathy	Peculiar microstructures of microspheres, microtubules, or both within the thickened glomerular basement membrane, accompanied by podocyte infolding at the electron microscopy, mostly associated with connective tissue diseases, including SLE. IF is usually negative: Some variable positivity was reported <sup>20</sup>

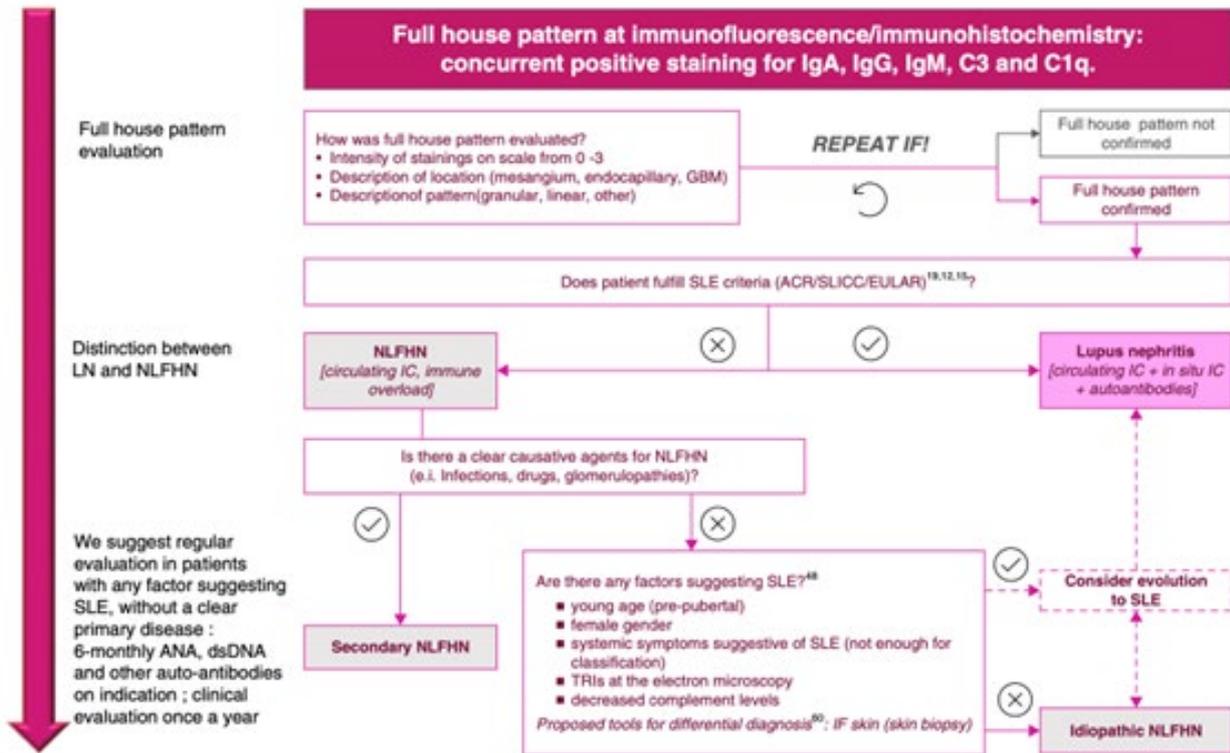
Con respecto a la posible patogenia, el 54% de los trabajos describían pacientes con enfermedad **secundaria** (infecciosa, colagenofibrótica, neoplasias, farmacológicas...), un 25% **idiopática**, un 4% desarrollaron **LES** posteriormente (el restante se refería a más de una patología). De 148 pacientes sobre los que se describían datos clínico-demográficos, 49% eran mujeres, y la edad media de 35 años al debut; la proteinuria fue de 5.7g/día (similar entre grupos) y la creatinina

de 1.4mg/dl, siendo más elevada en el grupo de secundarias (2.4 vs 1.1 vs 0.7, respectivamente). Se trataron con inmunosupresión un 50% de los pacientes (16, 67 y 67%) y con corticoides en monoterapia un 8% (3, 6 y 33%). Alcanzaron respuesta completa un 50% (50, 40, 100%, respectivamente) y parcial un 33% (25,42 y 0%).

En la discusión desarrollan la duda razonable sobre si algunas nefropatías *full house* idiopáticas pueden convertirse en LES a medio-largo plazo, así como su

tratamiento adecuado, ya que se trataron con inmunosupresión aquellas que debutaron con mayor agresividad y no se pueden extraer conclusiones comparativas. Con fines diagnósticos, desarrollan un algoritmo básico que se expone a continuación (figura 1)

Creemos este trabajo aclara dudas diagnósticas al encontrarnos un paciente con un patrón *Full House* en la biopsia, pero queda en el tintero el tratamiento adecuado para aquellas consideradas como idiopáticas.



### AVACOPAN TAMBIÉN EN INSUFICIENCIA RENAL MUY MUY GRAVE.

Zimmermann J, Sonnemann J, Jabs WJ, et al. *Kidney Int Report* 2024 (In press)

Este grupo alemán describe retrospectivamente su experiencia en vida real con avacopan en pacientes adultos con vasculitis ANCA, sin excluir por filtrado glomerular o hemorragia alveolar (en este caso, se administraba la cápsula por sonda nasogástrica). De hecho, de 39 pacientes, destacan 15 (38%) con eGFR < 15 ml/min, 7 de los cuales precisaron diálisis aguda, y 7 (18%) con hemorragia alveolar, 2 de los cuales necesitaron intubación. La principal indicación por la que usan avacopan es para reducir dosis de esteroides (77%), seguida de intento de potenciar la respuesta renal (60%). Un 51%

lo usó por enfermedad no controlada o recaída, lo cual también define un perfil más agresivo de enfermedad.

Como terapia de inducción, un 62% fue tratado con rituximab, un 38% con ciclofosfamida y un 28% recibió plasmaféresis. Todos recibieron terapia de mantenimiento (78% rituximab), a diferencia de lo que fue criticado en el ADVOCATE. La duración del tratamiento con avacopan fue de 37 semanas, extendiéndose a 48 en aquellos que no discontinuaron el tratamiento por efectos secundarios. Ocho pacientes (21%) suspendieron el fármaco por efectos adversos, porcentaje similar en los de eGFR<15ml/min, aunque estos últimos presentaron mayor número de infecciones que atribuyen a mayor uso de plasmaféresis en este subgrupo (a tener en cuenta también la inmunosupresión de la uremia

avanzada). La dosis media de prednisona acumulada y el tiempo de mantenimiento de este fármaco fue mayor en este grupo que en el ADVOCATE, reflejando la heterogeneidad en el manejo de los esteroides en vida real.

La media de seguimiento fue de 41 semanas (12-56). En términos de eficacia, un 87% alcanzó remisión a los 6m y 91% a los 12m, de forma similar en aquellos con eGFR < 15 ml/min y/o hemorragia alveolar. Esto es uno de los puntos clave de este trabajo, ya que estos pacientes habían sido excluidos de los estudios hasta la fecha. Esto abre una ventana en este subgrupo más agresivo de población, nada despreciable en esta patología, en el que puede sorprender una mayor eficiencia del fármaco, como también ocurre en pacientes con eGFR<30ml/min en el ADVOCATE.

## NO TODO ES GLOMÉRULO EN LAS GLOMERULONEFRITIS

Stella M, Locatelli L, Sala FM, et al. *Clinical Kidney Journal*, 2024, vol. 17, no. 7, sfae125

Este grupo italiano compara los 3 scores validados para vasculitis ANCA renal en términos de supervivencia renal (precisar diálisis o eGFR<15ml/min) y supervivencia del paciente. Haremos un repaso de estos 3 scores.

- Berden: tiene en cuenta el porcentaje de semilunas y glomeruloesclerosis.
- MCCS: además de la glomeruloesclerosis, cuenta con la atrofia tubular/fibrosis intersticial y arterioesclerosis.
- RSS: añade al porcentaje de glomérulos normales y compartimento tubulointersticial, el parámetro analítico del eGFR mayor o menor de 15.

En sus 152 pacientes, encuentran que las 3 escalas tienen factor pronóstico en las dos variables resultado, como ya habían demostrado previamente, pero en el multivariante para supervivencia renal, sólo quedan las dos últimas (MCCS y RSS), junto con la presencia de HTA y la creatinina basal.

Este trabajo viene a confirmar, una vez más, la importancia pronóstica del intersticio. Añadimos la posibilidad de tratar tempranamente con productos antifibróticos desde fases tempranas de las enfermedades glomerulares.

## AFECTACIÓN RENAL EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

Buglioni A, Jenkins SM, Nasr SH, et al. *Kidney Int Rep*. 2024;9(8):2462-2473. doi:10.1016/j.ekir.2024.05.011.

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es sistémica, se presenta como masas inflamatorias o disfunción de órganos. La afectación renal ocurre en el 9-12% de los pacientes. El objetivo del estudio es mejorar el conocimiento clínico-patológico de la afectación renal en la IgG4-RD con el análisis retrospectivo de una serie de 125 pacientes de la Clínica Mayo.

La edad media fue 63 años; 80% hombres. El 94% tenía una nefritis tubulointersticial relacionada con IgG4 (NTI-IgG4); 20 pacientes glomerulonefritis membranosa relacionada con IgG4, 13 con NTI concomitante. La indicación principal para la biopsia fue la insuficiencia renal aguda o crónica, en menor medida la proteinuria y la nefrectomía por masa renal. El 79% tenía afectación extrarrenal. La mediana de creatinina fue de 2,5 mg/dl. La mayoría tenían elevada la IgG y/o la IgG4. La hipocomplementemia se asoció con mayor fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Todos los pacientes con NTI-IgG4 tenían un infiltrado con abundantes células plasmáticas y pocos eosinófilos, la mayoría con aumento de las células plasmáticas IgG4+. No hubo una asociación entre el número de células plasmáticas IgG4 en el tejido y el nivel sérico de IgG4.

El 7% mostró un patrón de nefritis intersticial aguda y el 5% mostró arteritis no necrotizante. Los datos sobre el tratamiento sólo estaban disponibles en 71 pacientes, 62 recibieron corticoides +/- otro inmunosupresor (rituximab, micofenolato, azatioprina o ciclofosfamida). En la mayoría de los pacientes la creatinina mejoró con el tratamiento, 4 paciente progresaron a Enfermedad renal crónica avanzada.

## Comentarios

La principal limitación del estudio es la falta de datos de gran parte de la muestra, respecto a la evolución y al tratamiento, además de ser retrospectivo.

Describen la típica NTI-IgG4: una nefritis intersticial rica en células plasmáticas con fibrosis intersticial moderada-grave y atrofia tubular, junto con depósitos inmunes granulares en la membrana basal tubular. Caracterizan un subconjunto, previamente no descrito, el patrón de NTI aguda, es una NTI rica en células plasmáticas, pero es más difícil de reconocer como parte de IgG4-RD porque no muestra el patrón de fibrosis "estoriforme" o arremolinado (típico de otros órganos afectados en la IgG4-RD) y no tiene depósitos inmunes en la membrana basal tubular. Ante una NTI rica en células plasmáticas sería recomendable hacer una tinción para IgG4, aunque el 5% de los casos con NTI-IgG4 no tenían aumentadas las células plasmáticas IgG4+. Ningún caso mostró inflamación granulomatosa.

La arteritis en la IgG4-RD se ha descrito en vasos medianos y grandes, en esta serie también hay arteritis en vasos pequeños. La ausencia de necrosis fibrinoide, neutrófilos y cariorexis en las arterias ayuda a distinguir la arteritis relacionada con IgG4 de la vasculitis ANCA, que también puede mostrar un aumento de las células plasmáticas de IgG4+ en el intersticio.

La respuesta al tratamiento fue buena, incluso en pacientes con fibrosis intersticial grave y atrofia tubular. Posiblemente porque la fibrosis es parcheada y una biopsia, no siempre es representativa de todo el riñón, o porque dicha fibrosis se comporta de manera diferente a la fibrosis en otras enfermedades. Por lo tanto, no se debe descartar trata con inmunosupresores a pacientes con fibrosis grave en la biopsia.

# INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

## INTEGRACIÓN DE LA GENÓMICA Y LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA INVESTIGACIÓN DE DIANAS PARA EL DESARROLLO DE UNA VACUNA mRNA EN LA NEFRITIS LÚPICA

Mou L, Lu Y, Wu Z, et al. *Front. Immunol.* 2024;15:1381445.

Los autores de este estudio analizaron los resultados de la secuenciación del RNA unicelular de 24 pacientes con nefritis lúpica (NL) y 10 controles sanos, suplementados con datos de secuenciación masiva del RNA adicionales de pacientes con NL y controles. Mediante un análisis de factorización matricial no negativa (en inglés: Non-negative matrix factorization [NMF or NNMF]), que se basa en un grupo de algoritmos en análisis multivariante y álgebra lineal, identificaron cuatro meta-programas leucocitarios diferentes, destacando diversas funciones inmunes y potenciales dianas de vacunas m-RNA. Utilizando 12 algoritmos de aprendizaje automático, desarrollaron

417 modelos predictivos que incorporaban grupos de genes ligados a vías biológicas clave, tales como la señalización MTOR, autofagia, receptor Toll-like y vías inmunes adaptativas. Estos modelos constituyen un instrumento para la identificación de potenciales dianas en el desarrollo de vacunas mRNA. Este análisis funcional en red reveló también intrincadas interacciones genéticas, proporcionando nuevos datos sobre la base molecular de la NL. Además, se validaron los niveles de expresión mRNA de potenciales dianas de vacunas a través de múltiples cohortes y las correlacionaron con parámetros clínicos, tales como la tasa de filtrado glomerular y la situación patológica.

### Comentarios

Los autores plantean que aunque las metodologías tradicionales han aportado información valiosa al conocimiento de la NL, existe todavía un amplio campo de necesidades a las que se pueden aplicar técnicas avanzadas de investigación, con el objetivo de

responder a las numerosas cuestiones pendiente de ser aclaradas en este momento. Para los autores del trabajo, este estudio representa un avance significativo en la investigación de la NL, resaltando la genómica unicelular con la precisión de la NMF y el aprendizaje automático, lo que amplía nuestra comprensión de la NL a los niveles celular y molecular. Para ellos es aún más importante que sus hallazgos pueden facilitar el desarrollo de vacunas mRNA, ofreciendo nuevas posibilidades al diagnóstico y tratamiento de esta compleja enfermedad autoinmune. Entre las limitaciones de este tipo de estudios, se destaca que en la elaboración de vacunas mRNA personalizadas se requiere información genómica específica del paciente, perfiles de proteínas y datos de expresión génica, por lo que, aunque prometedores, sus resultados se ven limitados por las posibilidades limitadas de capturar completamente las características personales requeridas para el desarrollo de una vacuna m-RNA efectiva.

## MODELO BASADO EN APRENDIZAJE GRÁFICO PARA EL DIAGNÓSTICO AUTOMÁTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN MEDIANTE IMÁGENES PATOLÓGICAS DIGITALES. ESTUDIO DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA

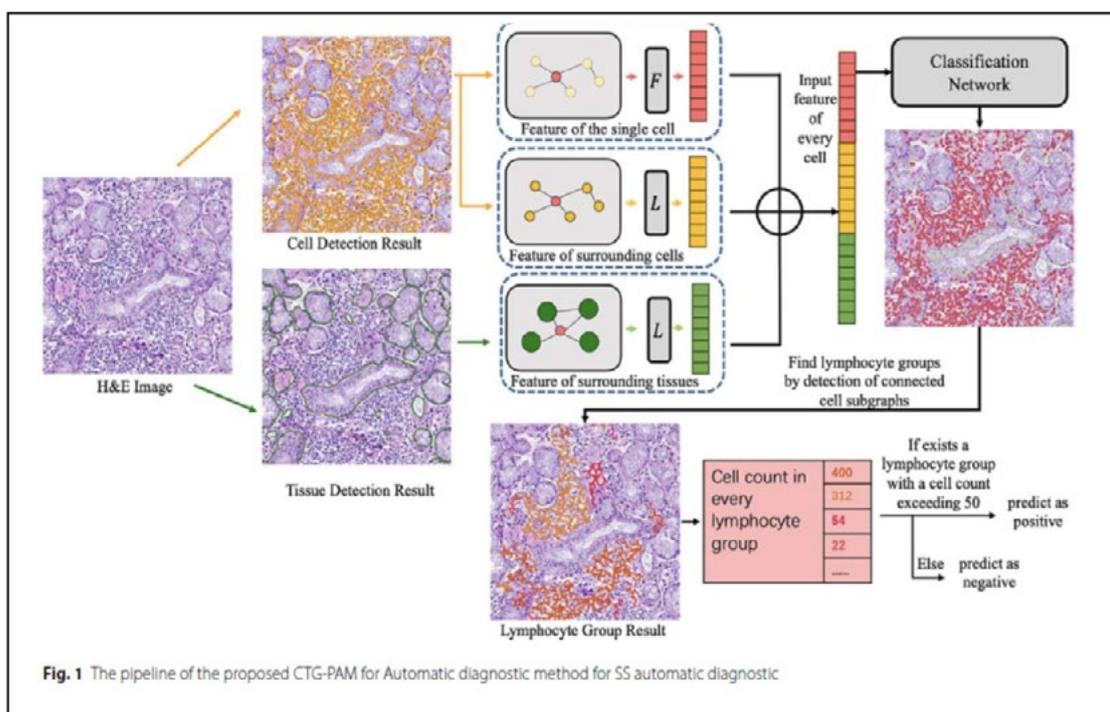
Wu R, Chen Z, Yu J, et al. J Transl Med 2024;22:748.

Este estudio utilizó 100 biopsias de glándulas salivales labiales para elaborar un conjunto de imágenes completo para su análisis (CICA). El modelo propuesto, que denominan “Cell-tissue-graph-based pathological image analysis model (CTG-PAM), basado en la teoría gráfica, caracteriza aspectos unicelulares, intercelulares y tejido-celulares. Elaborando sobre estos aspectos, CTG-PAM obtiene la clasificación a nivel celular, lo que permite el reconocimiento de los linfocitos. Además, aprovecha técnicas de análisis de componentes conectados en la estructura gráfica celular, para hacer el diagnóstico de Síndrome de Sjögren (SS), basadas en el conteo de linfocitos. CTG-PAM lleva a cabo métodos tra-

dicionales de aprendizaje profundo para el diagnóstico de SS. Su área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic curve) es 1.0 para el conjunto de datos en la validación interna y 0.8035 para la validación externa, lo que supone una exactitud muy alta. La sensibilidad de CTG-PAM para el conjunto de datos externos es de 98.21%, mientras que la exactitud es de 93.75%. En comparación, la sensibilidad y exactitud de los métodos tradicionales de aprendizaje profundo (ResNet-50) son menores. El estudio también muestra que la exactitud diagnóstica del CTG-PAM está más próxima a la capacidad de un patólogo experto comparado con un principiante. Los autores concluyen de su estudio que el CTG-PAM es un método fidedigno para el diagnóstico del SS. Adicionalmente, CTG-PAM parece promotor al mejorar las posibilidades pronósticas en pacientes con SS y proporciona un potencial significativo para el diagnóstico diferencial de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. Por otra parte, la inteligencia artificial tendría potencial de aplicación en el diagnóstico de las células inmunes en el microentorno tumoral.

### Comentarios

El SS es una enfermedad autoinmune poco frecuente, de curso crónico, que afecta a mujeres en edad adulta. Se caracteriza por la inflamación crónica y la disfunción de las glándulas salivales y lacrimales. Puede asociarse al lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y las enfermedades renales, con posible influencia sobre la supervivencia del paciente, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Los métodos tradicionales para el diagnóstico, en especial a través de la evaluación histopatológica del tejido de las glándulas salivales, tienen importantes limitaciones. A pesar de que el número de muestras utilizadas en este estudio es relativamente pequeño, los resultados muestran que esta tecnología, CTG-PAM, tiene un gran potencial para mejorar el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con SS. También demuestra una exactitud excepcional en la clasificación celular y el diagnóstico del SS, proporcionando al patólogo clínico resultados diagnósticos objetivos, precisos, reproducibles y estandarizados.



## APROXIMACIÓN AL ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES PATOLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN ASISTIDO CON APRENDIZAJE PROFUNDO

Jiang P, Li Y, Wang C, et al. *Sci Rep* 2024;14:24693.

El objetivo de este estudio fue el empleo de técnicas de aprendizaje profundo, para resolver las limitaciones existentes en la práctica en el diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS), que requiere tiempo y esfuerzo para demostrar la presencia de infiltrados linfocitarios en la biopsia de las glándulas salivales. Los autores publican el desarrollo de un sistema diagnóstico auxiliar para el SS. El sistema incorpora el modelo de vanguardia YOLOv8, al que incorporan dos mejoras técnicas (multi-dimensional attention module and S-MPDIoU loss function). YOLOv8 es la última iteración de las series YOLO de redes neurales profundas para detectores de objetos, con excelentes exactitud y velocidad. Permite la identificación precisa y marcaje de lesiones sospechosas. La utilización del mecanismo de atención multi-dimensional, capacita a la red el aprendizaje competente y la retención de los aspectos celulares sobresalientes. Para verificar la efectividad de su método, crearon un conjunto de imágenes patológicas de biopsias con glándulas salivales recolectadas del hospital Yan Tai Shan, entrenando al modelo con este conjunto. El modelo propuesto se evaluó mediante estadísticos estándar, precisión, recuerdo y la media del promedio de precisión (medidas relacionadas con verdaderos y falsos positivos y negativos), que obtuvieron mejoras en dichos estadísticos.

### Comentarios

Los autores comentan que, en la medida en que el SS requiere tiempo y esfuerzo por parte de los médicos, este estudio demuestra que el aprendizaje profundo tiene potencial para el análisis de las imágenes patológicas, ofreciendo un marco de referencia para su aplicación de esta tecnología en el campo de la medicina.

En cualquier caso, los autores consideran que el número de muestras analizadas es pequeño, por lo que el modelo puede no haber aprendido los patrones subyacentes y las relaciones entre los datos obtenidos, con las consecuentes dificultades para captar la complejidad del problema. Por otra parte, dado que la preparación de las imágenes patológicas supone múltiples pasos, incluida la recogida de la muestra, proceso de tinción y la digitalización, la aplicación práctica del sistema en la práctica requiere más información antes de su uso en la clínica.

## BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA TRANSCULTURAL PARA LA EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: FENOTIPAJE COGNITIVO Y CLASIFICACIÓN DESARROLLADO CON TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Delgado-Álvarez A, Hernández-Lorenzo L, Nielsen TR, et al. *Mult Scler Relat Disord* 2024;91:105907.

La European Cross-Cultural Neuropsychological Test Battery (CNTB) se ha propuesto como una amplia batería para la evaluación cognitiva que trata de reducir el impacto potencial de variables culturales. Los autores de este estudio de validación han pretendido evaluar la capacidad diagnóstica de la CNTB para la evaluación de los participantes con esclerosis múltiple (EM), comparados con la Neuronorm battery (NN), de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos Cognitivos en los criterios de EM (CI-TCMS), así como el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático (AA) que mejore la capacidad diagnóstica de la CNTB y seleccionar las pruebas más relevantes. Se incluyeron 60 participantes con EM y 60 controles sanos (CS), sin diferencias de sexo, edad, o tiempo de formación académica. Todos los participantes completaron la CNTB y

los pacientes con EM fueron evaluados con la NN y escalas de depresión y astenia. El deterioro en dominios y fenotipos cognitivos se definieron siguiendo los CI-TCMS basados en las puntuaciones CNTB y comparados con la NN, de acuerdo con los puntos de corte en desviaciones estándar (DE) de -1 DE y -1.5 DE. Para seleccionar las pruebas más relevantes, se elaboraron árboles de decisión aleatorios (ADA) para diferentes clasificaciones binarias. Los pacientes con EM mostraron resultados inferiores, comparados con los CS, con tamaños del efecto medios-grandes en memoria episódica, función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento, de acuerdo con sus perfiles cognitivos característicos. No hubo diferencias en los dominios deteriorados o fenotipos cognitivos entre CNTB y NN, destacando el papel de las pruebas de memoria episódica, función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento. Las pruebas más relevantes identificadas en los ADA fueron consistentes en las comparaciones inter-grupos y permitieron una mejor clasificación que los puntos de corte de las DE. Los autores concluyen que la CNTB es una prueba válida para el diagnóstico cognitivo en la EM, incluyendo pruebas clave para los dominios cognitivos que se deterioran más frecuentemente en la EM. El empleo de técnicas de AA puede también ser útil para mejorar el diagnóstico, especialmente en algunas pruebas con baja sensibilidad.

### Comentarios

Los autores de este estudio llevan a cabo por primera vez la validación de la batería CNTB para evaluar sus propiedades psicométricas. Al ser todos los pacientes de la población española, se apoya la capacidad transcultural de la batería, aunque serían necesarios estudios en otras poblaciones para darle más consistencia a esta conclusión. Por otra parte, también sería interesante comparar los resultados con los obtenidos con otras baterías neuropsicológicas específicas en pacientes afectados de EM, especialmente no dependientes de la capacidad física o motora del paciente.

## COLABORACIÓN ESPECIAL

ENFERMERÍA Y  
ENFERMEDADES  
AUTOINMUNESRosa Maria  
Piñeiro  
Albero <sup>1</sup>Mª Dolores  
Roldan  
Valcarcel <sup>2</sup>Andoni  
Quintana  
Martinez De Iarduya <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Dra.Enfermera Gestora de Casos de Pacientes Cr.nicos Complejos HCUVA Murcia

<sup>3</sup> Enfermero. Vicepresidente ADeNfermero y coordinador ADN-Inmune, EPA en SEMAIS. SMS

Palabras clave: *Esclerosis sistémica; enfermedades pulmonares intersticiales; hipertensión pulmonar; supervivencia; cuidados de la piel, cuidados intermitentes, autocuidado.*

### Cuidados Personalizados de Precisión en Enfermedades Autoinmunes: Esclerodermia y el rol innovador de la Enfermería en su prevención

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune rara y compleja que se caracteriza por el endurecimiento y la fibrosis de la piel y los órganos internos.<sup>1</sup> Esta condición, cuyo nombre proviene del griego "skleros" (duro) y "derma" (piel), afecta no solo la piel, sino también los vasos sanguíneos, el tracto gastrointestinal, los pulmones, el corazón y los riñones. La esclerodermia sistémica puede presentarse en diversas formas, desde la variante limitada, en la que la afectación cutánea se circunscribe a zonas distales de brazos y piernas, así como a cabeza y cuello y en la que la hipertensión pulmonar es más prevalente, a la variante difusa, en la que la afectación cutánea es más generalizada y la crisis renal y la enfermedad pulmonar intersticial las manifestaciones viscerales más frecuentes.

Desde 2015, existen criterios de clasificación más sensibles que permiten el diagnóstico más precoz con siete ítems:<sup>2</sup> engrosamiento de la piel de los dedos, lesiones en la punta de los dedos, telangiectasias, capilares anormales del pliegue ungueal, enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión arterial pulmonar<sup>3</sup>, fenómeno de Raynaud<sup>4,5</sup> y los autoanticuerpos relacionados.

### Esclerodermia: Complicaciones y desafíos en sus cuidados

La esclerodermia suele manifestarse inicialmente con síntomas como el fenómeno de Raynaud, en el que los dedos de las manos y los pies experimentan episodios de vasoespasmo, volviéndose blancos y fríos en respuesta al frío o al estrés.<sup>6</sup> A medida que la enfermedad progresa, pueden desarrollar fibrosis cutánea, en la cual la piel se vuelve tensa y dura. Este endurecimiento de la piel no solo afecta la apariencia física, sino que también puede limitar la movilidad y causar contracturas articulares.

Las complicaciones internas de la esclerodermia son aún más graves.<sup>7</sup> La fibrosis pulmonar, una condición en la que el tejido pulmonar se vuelve rígido, puede llevar a una disminución de la capacidad pulmonar y problemas respiratorios severos. La hipertensión arterial pulmonar, otra complicación potencial, implica el aumento de la presión en las arterias pulmonares, lo que puede resultar en insuficiencia cardíaca. El tracto gastrointestinal también puede verse afectado, con síntomas que van desde el reflujo gastroesofágico y la disfagia hasta la malabsorción de nutrientes debido a la fibrosis intestinal.

El sistema renal no está exento de complicaciones, siendo la crisis renal esclerodérmica una emergencia médica que requiere intervención inmediata. Esta crisis se caracteriza por un rápido aumento de la presión arterial y el deterioro de la función renal, lo que puede llevar a una insuficiencia renal aguda si no se trata adecuadamente.<sup>8</sup>

La gestión de esta enfermedad requiere un enfoque personalizado y preciso en los cuidados, que considere las necesidades individuales de cada paciente. En este contexto, la enfermería juega un papel crucial como agente de innovación, proporcionando cuidados personalizados basados en la investigación y el uso de terapias digitales avanzadas. Este artículo explora detalladamente los cuidados de enfermería en la esclerodermia, destacando la importancia de un enfoque integral y multidisciplinario.<sup>9</sup>

### El rol de la Enfermería en la gestión de la esclerodermia para un abordaje preventivo<sup>10-11</sup>

La complejidad de la esclerodermia y sus múltiples manifestaciones requieren un enfoque integral y personalizado en su manejo. Aquí en la prevención y en el entrenamiento de paciente Experto, es donde la enfermería desempeña un papel crucial, no solo en la administración de cuidados, sino también como agentes de innovación y liderazgo en la atención sanitaria. Las enfermeras especializadas en enfermedades autoinmunes, y en particular en esclerodermia, están en una posición única para influir positivamente en la calidad de vida de las personas afectadas.

#### 1. Vacunas en Enfermedades Autoinmunes y Esclerodermia

Las enfermeras de práctica avanzada desempeñan un papel esencial en la protección de la salud de las personas afectadas de esclerodermia a través de la implementación de programas de vacunación efectivos.<sup>12</sup> Su responsabilidad incluye la evaluación, educación, administración y seguimiento de las vacunaciones, asegurando que reciban así la protección necesaria contra infecciones potencialmente graves.<sup>13</sup> Mediante un enfoque integral y personalizado, las enfermeras de práctica avanzada contribuyen significativamente a la mejora de la calidad de vida y la salud general de las personas que viven con esclerodermia.<sup>14</sup>

La vacunación es una parte importante del cuidado de las personas con enfermedades autoinmunes, incluida la esclerodermia. Las enfermeras deben educar a las personas afectadas sobre la importancia de las vacunas y asegurarse de que estén al día con sus vacunaciones. También deben coordinar para asegurar que las vacunas se administren de manera segura y eficaz.<sup>15</sup>

#### Enfermeras de práctica avanzada en vacunación de personas afectadas con Esclerodermia

Las personas afectadas de Esclerodermia pueden tener un mayor riesgo de infecciones debido a la enfermedad misma y, en muchos casos, a los tratamientos inmunosupresores que reciben. La enfermería de práctica avanzada (EPA) juega un papel vital en la educación, administración y seguimiento de las vacunaciones en esta población. A continuación, se detalla el enfoque integral que las enfermeras de práctica avanzada deben adoptar para garantizar una vacunación efectiva y segura en personas afectadas con esclerodermia.

#### Importancia de la vacunación en personas afectadas con Esclerodermia

Las personas afectadas con esclerodermia pueden ser más susceptibles a infecciones debido a varios factores:

**1. Compromiso del sistema inmune.** La esclerodermia y sus tratamientos pueden debilitar el sistema inmunitario, aumentando el riesgo de infecciones.

**2. Enfermedad Pulmonar Intersticial.** La fibrosis pulmonar asociada con la esclerodermia puede predisponer a infecciones respiratorias graves.

**3. Tratamientos inmunosupresores.** Medicamentos como los corticosteroides y los inmunosupresores utilizados para controlar la esclerodermia pueden reducir la capacidad del cuerpo para combatir infecciones.

Las enfermeras de práctica avanzada deben seguir pautas específicas para garantizar que las perso-

nas afectadas de esclerodermia reciban las vacunas necesarias de manera segura: (*tabla siguiente página*)

Las enfermeras de práctica avanzada desempeñan un papel esencial en la protección de la salud de las personas afectadas de esclerodermia a través de la implementación de programas de vacunación efectivos. Su responsabilidad incluye la evaluación, educación, administración y seguimiento de las vacunaciones, asegurando que reciban la protección necesaria contra infecciones potencialmente graves. Mediante un enfoque integral y personalizado, las enfermeras de práctica avanzada contribuyen significativamente a la mejora de la calidad de vida y la salud general de las personas que viven con esclerodermia.

#### 2. Nutrición y problemas gastrointestinales

Los problemas gastrointestinales, como la disfagia y el reflujo gastroesofágico, requieren intervenciones específicas para un mejor manejo de la enfermedad. Por ello, las enfermeras deben asesorar sobre modificaciones dietéticas y técnicas de deglución, así como coordinar con dietistas para asegurar una nutrición adecuada. Aunque, por falta de evidencia científica sobre el tema, el asesoramiento nutricional profesional rara vez se considera como una medida primaria para el manejo de la pérdida de peso relacionada con la esclerosis sistémica, el riesgo de desnutrición y los síntomas gastrointestinales.<sup>19</sup>

La evaluación nutricional regular y el desarrollo de planes de alimentación personalizados son esenciales para prevenir la malnutrición y mantener un peso saludable. Es este sentido, las personas afectadas de esclerodermia con problemas gastrointestinales satisfacen su necesidad terapéutica de consultar fuentes de información de calidad relacionadas con la nutrición y la dieta para abordar una variedad de síntomas relacionados con su pato-

	Competencias EPA en vacunación personas afectadas de Esclerodermia
Evaluación inicial	Realizar una evaluación exhaustiva del historial de vacunación del paciente. Identificar cualquier contraindicación o precaución basada en la salud del paciente y los medicamentos que está tomando.
Vacunas recomendadas	<b>Vacuna Antigripal:</b> <sup>16</sup> Recomendada anualmente para todas las personas afectadas con esclerodermia, especialmente aquellos con enfermedad pulmonar. <b>Vacuna Antineumocócica:</b> <sup>14</sup> Protege contra infecciones neumocócicas, que son particularmente peligrosas en personas afectadas con compromiso pulmonar. Se recomienda la serie completa de vacunas conjugadas y polisacáridas. <b>Vacuna Contra la Hepatitis B:</b> <sup>17-18</sup> Para aquellos en riesgo de infección, particularmente si hay planes para inmunosupresión intensa. <b>Vacuna Contra el Herpes Zóster:</b> <sup>13</sup> Recomendada para personas afectadas mayores de 50 años o aquellos en tratamiento inmunosupresor, para prevenir el herpes zóster y sus complicaciones. <b>Vacunas contra el Tétanos, Difteria y Tosferina (Tdap):</b> <sup>17-18</sup> Recomendadas según el calendario de vacunación estándar.
Vacunas de Virus Vivos Atenuados	Deben evitarse en personas afectadas que están en tratamientos inmunosupresores significativos debido al riesgo de infecciones graves. Estas incluyen vacunas como la de la varicela y la vacuna de la fiebre amarilla
Vacunas previas a tratamiento inmunosupresor	Si es posible, completar todas las vacunas recomendadas antes de iniciar tratamientos inmunosupresores para minimizar el riesgo de infecciones.
Educación y empoderar al paciente y familia	Informar a las personas afectadas sobre la importancia de la vacunación y cómo las vacunas ayudan a protegerlos contra infecciones graves. Explicar posibles efectos secundarios y cómo manejarlos. Proporcionar información escrita y recursos adicionales sobre las vacunas recomendadas.
Seguimiento y registro	Mantener un registro actualizado de todas las vacunas administradas. Programar citas de seguimiento para administrar dosis adicionales o refuerzos según sea necesario. Monitorear a las personas afectadas para detectar cualquier reacción adversa a las vacunas y reportar según los protocolos establecidos
Coordinación interniveles	Asegurar un enfoque coordinado en la vacunación del paciente. Asegurar que cualquier ajuste en el régimen de tratamiento se tenga en cuenta al planificar las vacunaciones.

logía.<sup>20</sup> Además, se ha descrito en la literatura existente que el recurso más utilizado en este campo son los proveedores de atención sanitaria; incluyendo a médicos (reumatólogos, internistas, gastroenterólogos), dietistas registrados con y sin especialización en esclerosis sistémica, enfermeras y otros profesionales de la salud, siendo los médicos los que describen mayores ventajas de ser información creíble e individualizada según los encuestados.

Sin embargo, un porcentaje menor a causa de la inaccesibilidad a este recurso, consultó en otras fuentes de información como son los naturópatas y homeópatas; organizaciones de personas afectadas específicas, recursos web y redes sociales. Por lo que, Ostbo et al.<sup>20</sup> en su estudio plantean que un mayor acceso a la telesalud para los profesionales con

experiencia en esclerosis sistémica podría ser una solución que puede abordar los problemas de accesibilidad al tiempo que conservan las ventajas de una información creíble e individualizada.

Teniendo en cuenta que la detección precoz de síntomas y signos de malnutrición obtenibles de una vigilancia y seguimiento de personas afectadas de Esclerosis Sistémica en riesgo de desnutrición, enfermería debe garantizar esa continuidad de cuidados y medición de medidas antropométricas antes de que se instaure el problema de desnutrición. Es ahí, donde el papel de la EPA es clave no solo en la detección de un posible deterioro del estado nutricional, sino también en la educación de los personas afectadas y cuidadores sobre qué comer, cómo hacerlo y cuándo.<sup>21</sup>

### 3. Educación y prevención del Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es una manifestación común de la esclerodermia que puede ser manejada eficazmente con una educación sanitaria adecuada. Santiago et al.<sup>4</sup> afirmaron en su grupo de trabajo, con un 100% de consenso, que la educación del paciente y las medidas generales, como la eliminación del frío, los traumatismos, el estrés, el abandono del hábito tabáquico y el cuidado de la piel, son la piedra angular del tratamiento del fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales en personas afectadas con esclerosis sistémica y otras enfermedades del tejido conectivo.

Las enfermeras deben instruir a las personas afectadas de esclerodermia sobre cómo prevenir los episodios de vasoespasmos, minimi-

zar las pérdidas de calor corporal en las zonas acras del organismo recomendando medidas como el uso de guantes térmicos, gorros, y calcetines adecuados para evitar la exposición al frío. Además, es preciso enseñar técnicas de calentamiento de cara, boca, manos, hombros y pies, junto con el masaje, ya pueden ayudar a mejorar la circulación sanguínea y reducir la frecuencia de los episodios. Según Pettersson et al.<sup>5</sup> son estrategias preventivas que, junto a las estrategias preparatorias adyuvantes como parafina, sauna y ejercicio en el agua, optimizan la tolerabilidad y los resultados.

En cuanto a las medidas farmacológicas, según Santiago et al.<sup>4</sup> los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina, como el nifedipino, deben considerarse como tratamiento de primera línea para reducir la frecuencia y la gravedad del fenómeno de Raynaud; salvo en los casos que las personas afectadas sean refractarias y/o intolerantes a la terapia de primera línea. En esos casos se debe considerar el uso de inhibidores de la PDE5 para reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de esta manifestación clínica.

#### 4. Manejo de la fatiga y problemas respiratorios

Un porcentaje elevado de personas afectadas por enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) tiene astenia, un cansancio “como si la batería estuviese descargada” que los acompaña en su día a día afectando a su estado de ánimo limitando su vida personal y social. En ocasiones, “se asocia a ciertos tratamientos y, sobre todo, al ser algo que no se ve genera mucha incompreensión y muchas veces el equipo sanitario que los atendemos no lo tenemos en cuenta.

La **fatiga** y los **problemas respiratorios** son síntomas debilitantes de la esclerodermia que requieren una gestión cuidadosa. Las enfermeras desarrollan planes de cuidados personalizados que incluyen ejercicios de respiración, programas de ejercicio físico moderado y técnicas de conservación de energía individualizados. Según Pettersson et al.<sup>5</sup> re-

comiendan la rehabilitación pulmonar como factible, segura y eficaz, independientemente del diagnóstico subyacente (p. ej., enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar) y afirman que puede mejorar la respiración, la tolerancia al ejercicio, la fatiga y la tos. Así como, la intervención con ejercicios en estos casos, ha demostrado un beneficio en términos de costos en otras afecciones, como la hipertensión pulmonar (HP) y la artritis reumatoide, en comparación con el tratamiento médico solo.

La toma de decisiones es de gran importancia en el tratamiento de personas con Enfermedad Pulmonar Intersticial con esclerosis sistémica. Uno de los posibles tratamientos es la ciclofosfamida. Un tratamiento inmunosupresor muy potente que ha demostrado eficacia para inducir y mantener la remisión en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.<sup>22</sup> Sin embargo, este medicamento conlleva posibles toxicidades, como náuseas, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, supresión de la médula ósea, mayor riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos. Por ello, el médico debe identificar a aquellos que desarrollarán una enfermedad progresiva y evaluar el equilibrio entre un alto nivel de necesidad de terapia en una población de personas afectadas gravemente enferma, frente a los posibles efectos adversos de una terapia altamente tóxica, para la que solo se pueden encontrar datos relativamente limitados sobre la eficacia. De manera similar, no está claro si el subtipo histológico, la duración de la enfermedad o la extensión de la enfermedad pueden usarse para predecir la respuesta al tratamiento.

Otro aspecto de importancia es monitorear la función pulmonar, coordinarse con otros profesionales de la salud y ofrecer un tratamiento integral, para mejorar la capacidad respiratoria y la calidad de vida de las personas afectadas de esclerodermia. La calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis sistémica es la combinación de la

angustia y el deterioro de los síntomas con la vida real.<sup>5</sup> Además, estos autores defienden que otros estudios<sup>23-25</sup> afirman que independientemente de los marcadores tradicionales de gravedad de la enfermedad, la correlación inversa de la calidad de vida relacionada con la salud y la supervivencia y la mejora de la supervivencia, con intervenciones dirigidas a la calidad de vida relacionada con la salud.

#### 5. Cuidado de la piel y ejercicios de elasticidad

El cuidado de la piel es fundamental en la esclerodermia; y entre los cambios más característicos encontramos: tirantez, engrosamiento, induración (excluye formas localizadas de esclerodermia como morfea o esclerodermia lineal).<sup>26</sup> Las enfermeras deben recomendar el uso de cremas hidratantes, evitar cortarse las uñas demasiado cortas y enseñar a las personas afectadas ejercicios de elasticidad para mantener la flexibilidad de la piel. Spiritovic et al.<sup>27</sup> demuestran que las intervenciones no farmacológicas deben iniciarse precozmente en la enfermedad para prevenir el deterioro progresivo inicial de la función de manos y boca y la discapacidad general. Esto les ayuda a mantenerse autónomos en su autocuidado y preservando su calidad de vida; y las enfermeras como proveedoras de promoción de la salud y de la prevención de la enfermedad, cumplen un factor esencial evitando así el progreso rápido de la enfermedad en estadios iniciales.

Sari et al.<sup>28</sup> han estudiado los beneficios de programas de ejercicios y estiramientos dirigidos mediante teleasistencia para personas con esclerosis sistémica obteniendo mejoras relacionadas con la fatiga, el dolor, la ansiedad, la depresión, la calidad de vida y la calidad del sueño. Este fomento de la actividad física regular y la realización de los cuidados de piel junto con los estiramientos como prevención para la rigidez por parte del personal de enfermería son determinantes para el mantenimiento de la calidad de vida de las personas con esclerosis

sistémica. Es por ello, un método de protección fundamental para el cuidado de la piel, evitando así el daño solar o el contacto con agentes irritantes que pueden alterar su estado, haciéndola más vulnerable y reactiva; sin olvidar que puede contribuir a retrasar la progresión de la enfermedad y su posterior deterioro.

## 6. Promoción del descanso y el ritmo circadiano

El descanso adecuado y un ritmo circadiano regular son esenciales para las personas afectadas de esclerodermia. Las enfermeras aplican prácticas de sueño saludables, como establecer rutinas de sueño consistentes, como puede ser intentar ir a dormir a la misma hora, realizar una cena ligera y evitar el uso de pantallas una hora antes de ir a dormir, creando así un ambiente de descanso óptimo. Wongthawa et al.<sup>29</sup> afirmaron que el 54.6% de la población estudiada mostraron una mala calidad del sueño, y que como factores asociados significativamente fueron las úlceras digitales y la dispepsia.

Además, la evaluación temprana, el tratamiento de las úlceras digitales, los síntomas estomacales, el control del dolor y los problemas de sueño podrían reducirse entre las personas afectadas de Esclerosis Sistémica. El manejo del estrés y el uso de técnicas de relajación, también, pueden mejorar significativamente la calidad del sueño, por lo que enfermería puede contribuir a educar a este perfil de población en realizar técnicas de mindfulness o prácticas relajantes como posibilidad de complemento de los hábitos saludables de sueño y descanso anteriormente descritas e integrarlas en su rutina diaria, para favorecer un descanso de calidad.

## 7. Disminución del Estrés, mindfulness y mentoría por enfermería

Según algunos investigadores en EAS consideran a las personas afectadas de esclerodermia que padecen con frecuencia alexitimia, es decir que presentarán dificultad

para verbalizar afecto,<sup>30</sup> que a su vez está relacionado con el aumento de la posibilidad de padecer trastornos psicósomáticos.

El manejo del estrés es una parte fundamental en el abordaje integral del cuidado de las personas afectadas con esclerodermia. En dicha situación, las enfermeras pueden enseñar técnicas de mindfulness para ayudar al paciente a ser consciente de estar en el momento presente, tanto en lo que siente a nivel físico como en con respecto al entorno que le rodea y ofrecer también sesiones de coaching que le puedan ayudar a manejar el estrés de manera efectiva. La evidencia nos sugiere que la capacidad de ser consciente reduce el estrés y la ansiedad, además de aumentar la capacidad de recuperación.<sup>31,32</sup>

Debemos resaltar que dado que, estas intervenciones pueden mejorar significativamente la calidad de vida y el bienestar emocional de las personas sometidas a estrés, sería mentorizar y buscar vías alternativas de tratar, encima cuando tenemos difícil tratamiento y afectación compleja. Son muchas las intervenciones posible, algunas de ellas pueden ser desde sentarse en una silla con los pies en el suelo, cerrar los ojos y poner las manos en el regazo que ayuden a la persona la introspección; hasta de una forma más profunda, centrarse en lo que está sintiendo su cuerpo<sup>33</sup> (tanto si hay o no dolor o malestar, como si no) puesto que consiste en aceptar lo que sentimos en ese momento, evitando en lo posible divagar entre pensamientos, sino fijar en lo que cada parte de nuestro cuerpo percibe en todo momento.

## 8. Apoyo en problemas sexuales y salud mental

Otro tema importante a tratar en los adultos es como abordar la vida sexual,<sup>34</sup> donde la actitud positiva será lo más importante, con el objetivo de desmentir mitos, y ver alternativas de manejar la situación más allá de la cópula, resaltar el trabajo con la pareja de momentos íntimos de estar juntos, resaltar la importancia de la comunicación y sentirse

físicamente unidos en abrazos, que permitan a ambos la comodidad. Así como asesorar sobre el correcto manejo de la medicación para anticiparse al dolor, uso de lubricantes y otras dudas que puedan surgir de manera individual.

Es por ello que se debe siempre informar y derivar a las personas afectadas a unirse a grupos de apoyo, como miembro de la Asociación Española de Esclerodermia, ya que le brindará la oportunidad de encontrar e intercambiar información con otras personas que tienen problemas similares, así como aprender algo más sobre la enfermedad.

En la complejidad y aumento de los problemas sexuales, los hombres pueden padecer disfunción eréctil en mayor grado que personas afectadas con otras enfermedades reumáticas como aquellos que tienen artritis reumatoide y suele aparecer durante los tres primeros años de enfermedad. Algunos estudios<sup>34-36</sup> confirman que ambos sexos admiten reducir la frecuencia de las relaciones sexuales. Hay que preguntar más sobre este tema en las consultas y en la medida de las posibilidades hacer una serie de recomendaciones (posturas, horarios, medicación, etc.)”

Con toda esta suma de afecciones los problemas sexuales y afectivos, junto con la salud mental, son aspectos críticos que a menudo se pasan por alto en el manejo de la Esclerodermia.

En las mujeres también puede darse alteración de su estado emocional y sexual cuando padecen esclerosis sistémica. Marcochia et al.<sup>36</sup> destacaron asociación entre síntomas psicopatológicos y disminución del funcionamiento sexual, así como asociaciones entre somatización y dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud. Para ello, utilizaron los siguientes cuestionarios de evaluación: cuestionario sociodemográfico específico, el Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), el Female Sexual Function Index (FSFI) y el Quality-of-Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALFFO-41).

En relación con las causas de la disfunción sexual entre mujeres con esclerodermia sistémica y lupus eritematoso sistémico, Schmalzing et al.<sup>37</sup> manifestaron las siguientes causas; entre ellas, predominaban la sequedad vaginal, dolor en las relaciones sexuales, estenosis vaginal o alteración de la movilidad de la pelvis. Además, más de un tercio de las mujeres estudiadas expresó, con mayor predominio las afectadas por esclerodermia sistémica, el deseo de poder abordar los problemas sexuales de manera más intensiva en consulta con el profesional sanitario que le atiende para su enfermedad sistémica autoinmune.

Sin embargo, es complejo concretar la causalidad de la afectación sexual y psicológica de las mujeres con esclerodermia sistémica, ya que existen otros factores que pueden condicionar de manera directa como pueden ser la actividad de la enfermedad, el deterioro relacionado con la misma y la afectación pulmonar como predictores fiables de disfunción sexual.<sup>38</sup>

Por tanto, la EPA debe abordar estos problemas con sensibilidad y ofrecer apoyo emocional integral, derivando a las personas afectadas de esclerodermia a otros especialistas cuando sea necesario. La terapia psicológica y el asesoramiento sexual pueden ser beneficiosos, siendo fundamental la promoción de una imagen corporal positiva y de aceptación consciente, de tal forma que se trabaje la autopercepción y la autoestima como impulsores para mejorar su calidad de vida.

### 9. Autoestima y cambio físico

La esclerodermia es una enfermedad compleja, y diferente en cada individuo, desde muy leves a una afectación muy severa, que puede causar cambios físicos significativos, como es el endurecimiento de la piel, la elongación de la nariz y las orejas, o la rigidez de las manos. Estos cambios pueden influir en la autoestima de los afectados, por considerarse una de las enfermedades reumáticas que “más problemas psicológicos produce, sufriendo los pacientes estigmatización y depresión dadas algunas de sus manifestaciones que

afectan al físico (microstomías/atrofia labial, telangiectasias o alteraciones de pigmentación, entre otras) Y lo mismo ocurre con los cambios de personalidad, que pueden presentarse y también remitir, en ocasiones durante largas temporadas.<sup>39</sup>

La autoestima se considera una autoevaluación que se desarrolla durante el proceso de maduración de una persona y es fundamental para mantener relaciones saludables con aspectos como las emociones, los comportamientos, etc. de una persona. Las personas con enfermedades crónicas pueden obtener varios beneficios al aumentar sus niveles de autoestima. Una alta autoestima fomenta acciones persistentes adaptativas cuando las emociones desfavorables o desagradables suponen un daño para la salud mental de uno, y es más probable que las personas tomen medidas de protección para disminuir el peligro y mantener una alta calidad de vida. Basándose en la correlación entre la calidad de vida y la autoestima, el estudio de Chia-Chun Li<sup>40</sup> mostró que la autoestima era un predictor independiente significativo de la calidad de vida general, siendo un efecto protector, como lo demostró un estudio de Edison Vitorio de Souza Junior. Por lo tanto, es importante investigar el efecto de la autoestima sobre la calidad de vida en personas de mediana edad con enfermedades crónicas.

Los rasgos de la enfermedad crónica, incluidos los episodios recurrentes y numerosas complicaciones, pueden hacer que los pacientes creen que sus enfermedades son incontrolables y reducir su autoestima.

Todo ello justifica que las enfermeras, que somos los profesionales a cargo del abordaje integral e integrado, tengamos presente en todo momento en la atención de la persona y en todas sus etapas, que si padece esclerodermia se contemple el apoyo emocional y asesoramiento sobre cómo manejar estos cambios físicos, promoviendo en cada intervención una imagen corporal positiva y fomentando la autoestima. Ya que, sabemos que es recomendable que exprese sus sentimientos, y el estrés y la tensión, afectan nuestras emo-

ciones de manera que favorecer que expresen sus sentimientos a otras personas, podría ayudar a entenderlos y sobrellevarlos.

Se debe añadir en este punto la importancia de formar parte de **grupos de apoyo**, así como **pertenecer a asociaciones** donde pueda compartir y expresar sin miedo a rechazo o falta de conocimiento sobre lo que sienten. Por ello, es imprescindible realizar ejercicio físico de forma general, y a todas las personas afectadas les recomendamos hacer ejercicio, cada uno de acuerdo a sus posibilidades físicas, y en función del tipo de complicaciones que presente, pero en caso de enfermedades como la esclerodermia más aún para mantenerse lo más ágil y en forma posible, siendo recomendable el ejercitar precisamente las zonas afectadas. Además, conviene ejercitar el movimiento de las zonas afectadas (manos, pies, rodillas, codos, etc.) para evitar la atrofia de los músculos, la rigidez de las articulaciones y sobre todo las contracturas articulares. La fisioterapia puede mejorar la movilidad de las manos y de la cara. En algunos casos la rehabilitación especializada puede ayudar a mejorar las contracturas y la movilidad articular.

*“Cuando a una persona le diagnostican una enfermedad crónica, en concreto la esclerodermia, una de las principales preocupaciones es el impacto que esto puede producir en su vida y en la de sus familiares. Surgen muchas dudas y preguntas que deben ser aclaradas con médicos y demás personal sociosanitario y se debe aprender a buscar información en fuentes fiables y en asociaciones de pacientes”,* destaca Teresa Bello de la AEE, quien también recomienda realizar ejercicio físico adaptado a cada situación, mantener una adecuada higiene del sueño, solicitar ayuda psicológica si fuera necesario y, sobre todo, “seguir una adherencia a los tratamientos farmacológicos”.

### 10. Acompañamiento y apoyo continuo

El acompañamiento continuo y empático es fundamental para las personas afectadas con esclerodermia. Las enfermeras ofrecen un apoyo

integral que abarca desde la orientación sobre la enfermedad y los tratamientos disponibles hasta la ayuda en la toma de decisiones informadas. Este acompañamiento no solo se limita a las consultas médicas, sino que también incluye el apoyo emocional y psicológico necesario para manejar una enfermedad crónica y potencialmente debilitante.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, el diagnóstico supone un impacto tanto para el que la padece como a su entorno, modificando la manera de percibir las prioridades y en consecuencia la reorganización de roles y tareas, que pueden vivirse de forma estresantes según las etapas de la enfermedad, por ello enfermería pone hincapié en fortalecer dicha integración de la figura del cuidador dentro del sistema formal y con seguimiento, para que pueda suponer apoyo proporcional en todos los procesos de afrontamiento como adaptación a las demandas a tener a partir de ahora en su día a día.<sup>41</sup>

En cambio, debemos estar esperanzados en los estudios recientes, ya que según expone la propia Dra. Belén Atienza,<sup>42</sup> reumatóloga del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, en el marco del Día Mundial de la Esclerodermia: *“En los últimos años ha habido mejoras significativas en el diagnóstico precoz debido a la mayor formación de los profesionales sanitarios que logran un reconocimiento más temprano de los síntomas; así como por la optimización y mejoría de la calidad de técnicas de imagen (como la capilaroscopia periungueal, TAC de tórax y ecocardiografía), por las pruebas serológicas avanzadas que detectan autoanticuerpos implicados en la patología y por los avances en investigación que han proporcionado una mejor comprensión de los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes de la esclerodermia. De este modo, se contribuye a un diagnóstico más temprano y preciso, consiguiendo una intervención temprana, lo que puede ralentizar la progresión de la enfermedad, evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas”*

## 11. Manejo del dolor

El manejo del dolor es una prioridad en el cuidado de pacientes con esclerodermia. Las enfermeras son responsables de evaluar regularmente la intensidad y la localización del dolor, utilizando escalas de dolor validadas. Las estrategias de manejo del dolor, tanto no farmacológicas, como evitar los factores que desencadenan el llamado fenómeno de Raynaud como es el frío, terapias físicas y técnicas de manejo del estrés, evitar la exposición a nicotina o evitar caídas o golpes, así como promover practicar meditación y el mindfulness. Personalizar el tratamiento del dolor según las necesidades individuales de cada paciente es crucial para mejorar su calidad de vida.<sup>43</sup>

Las úlceras cutáneas son frecuentes en los pacientes de esclerodermia. Aparte de dolor, pueden provocar graves complicaciones, entre ellas las infecciones y la necesidad de hospitalización. El manejo de las úlceras requiere de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas, siendo el papel de la enfermera esencial para conseguir su curación y evitar complicaciones graves.

## 12. La afectación ocular

La esclerodermia hemos comentado que es una de las enfermedades reumáticas autoinmunes que puede llegar a afectar a múltiples órganos, incluidos los ojos.<sup>44</sup> Pero la afectación ocular no es de las manifestaciones más frecuentes<sup>45</sup> y por tanto está menos estudiada. A pesar de ello, la evidencia de la que disponemos sugiere que la mayoría involucra la piel de los párpados y el ojo seco, con incidencias de ojo seco que varían entre el 37% y el 79%, según algunos estudios sobre el tema.

Y es que, en los sujetos estudiados que padecían esclerodermia se observó que presentan tiempos de rotura de lágrimas más cortos y con más tinción de la superficie ocular que aquellos sujetos estudiados que no la padecían. Es por ello que, el equipo investigador concluyó que las personas afectadas con esclerodermia tienen un ojo seco evaporativo, en cuyo caso es aconsejable recomendar la realización de estudios

de córnea, así como un seguimiento de función visual y el uso no sólo de lágrimas artificiales, sino también higiene de los párpados para ayudar a mantener la hemostasia de la superficie ocular en personas afectadas con ojo seco relacionado con esclerodermia.<sup>46</sup>

## Infradiagnóstico

El infradiagnóstico es un problema común en la esclerodermia, dado que en las etapas iniciales su diagnóstico puede ser difícil por la inespecificidad de los primeros síntomas.<sup>47</sup> Las enfermeras deben estar atentas a los síntomas iniciales y trabajar en estrecha colaboración con los médicos para asegurar un diagnóstico precoz, puesto que puede ser confundida con otras enfermedades del tejido conectivo, como es el lupus eritematoso o la artritis reumatoide.

La educación continua, y la sensibilización sobre la enfermedad, son esenciales para reducir el infradiagnóstico y mejorar los resultados de las personas afectadas, puesto que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, basándose en la presencia de síntomas y manifestaciones típicas si no se pasan por alto. Entre dichos síntomas el más destacable es el endurecimiento de la piel, que suele ser en manos, antebrazos y cara, como ya se ha comentado anteriormente. Ante la sospecha, el diagnóstico se completa con otras pruebas de laboratorio y de imagen.<sup>48</sup>

## Funcionalidad de la Enfermera Experta e Innovadora

Las enfermeras especializadas en esclerodermia desempeñamos un papel crucial en la atención integral de las personas afectadas. Experiencia y conocimientos avanzados permiten desarrollar e implementar cuidados personalizados de precisión por el conocimiento basados en la evidencia de las diferentes manifestaciones y comorbilidades asociadas. Una actuación centrada en la persona, para que la aplicación de cuidados individualizados que propicien el empoderamiento y el autocuidado, junto con la participación activa de la persona afectada durante todo contacto durante nues-

tra atención. Por todo ello consideramos esencial que la enfermería lidere estas acciones, promoviendo la investigación centrada en el paciente y aportando un valor significativo a cada intervención de cuidado.

Por otro lado, el papel como investigadoras contribuye al avance del conocimiento y las prácticas en el manejo de la esclerodermia cuyo objetivo principal debe ser el de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas, siendo motores de motivación para modificar el estilo de vida, así como desarrollar proyectos como los que llevamos a cabo: Educar en Cuidados

Gracias a la formación específica en EAS, entre ellas la esclerodermia, las enfermeras implementamos proyectos y mentorías en diversos entornos, como centros de salud o asociaciones de personas afectadas, con el objetivo de promover el autocuidado y la conciencia sobre sus cuidados: gestión de factores de riesgo, la prevención de complicaciones, los cuidados básicos y la identificación de signos de alarma. 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 de nuestros avanzados proyectos de ciencia ciudadana.<sup>49</sup>

### Desde el punto de vista de las personas afectadas y nuestro trabajo con asociaciones

Por su parte, el presidente de la AEE, Alfonso Sánchez, destaca la importancia de una mayor visibilización y concienciación social en relación con esta patología. Asimismo, insiste en la necesidad de “promover la formación e información de las personas afectadas, impulsar la investigación sobre el origen y tratamiento, facilitar el acceso equitativo a los medicamentos, contar con un registro real de afectados, favorecer la implicación de las instituciones, mejorar en la evaluación de incapacidad laboral y discapacidad, y establecer un protocolo de actuación

*multidisciplinar*”, entre algunas de sus reivindicaciones<sup>4</sup> dando valor a nuestra labor como enfermeras, nuestro conocimiento y guía en el trabajo conjunto con ellos.<sup>50</sup>

### Consejos para vivir con esclerodermia

- ▶ Vivir con esclerodermia es un gran desafío. A menudo, las actividades cotidianas pueden ser muy difíciles debido a las limitaciones físicas y al dolor.
- ▶ Los problemas con la digestión pueden requerir cambios en la dieta. Generalmente, las personas afectadas tienen que comer varias comidas pequeñas en lugar de pocas comidas abundantes.
- ▶ Deben mantener la piel bien humectada para disminuir la rigidez y deben tener cuidado mientras realizan actividades como jardinería, cocina, incluso abrir sobres, para evitar lesiones en los dedos.
- ▶ Para mantener el cuerpo caliente, deben vestirse con varias capas; usar medias, botas y guantes; y evitar las habitaciones muy frías. Desafortunadamente, mudarse a una zona con clima cálido no ayuda a lograr una mejora significativa.
- ▶ Deben luchar contra los reveses psicológicos que derivan de vivir con una enfermedad que es crónica, poco común y actualmente incurable.
- ▶ Debido a que la esclerodermia puede producir cambios importantes en el aspecto físico, generalmente la autoestima del paciente y la imagen de sí mismo se ven afectados.
- ▶ El apoyo de la familia y los amigos es vital para ayudar a mantener una buena calidad de vida y la confianza plena con su enfermera de referencia.

### Limitaciones estudio

Al realizar este estudio el equipo investigador ha encontrado como principal limitación la falta de estudios previos, a pesar de la relevancia y repercusión del tema para las personas que la padecen. Dichas limitaciones han dado lugar a buscar

vías alternativas de acceso a información, propiciada y generada por los propios pacientes e incluso asociaciones de pacientes, lo que consideramos que por otra parte dan otra perspectiva enriquecedora a los equipos investigadores y al tema de estudio, puesto que resaltan la necesidad imperiosa de realizar futuras líneas de investigación involucrando a los afectados a trabajar en tándem con enfermería.

### Bibliografía

1. Hoffmann-Vold, A., Maher T., Philpot, E., Ashrafzadeh, A., et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020. Published Online January 14, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4)
2. Roofeh, D., Lin, CJF., Goldin, J., Kim, GH., et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb 3. doi: 10.1002/art.41668.
3. Distler, O., Highland, KB., Gahlemann, M., Azuma, A., et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2518-2528.
4. Santiago, T., Duarte, AC., Sepriano, A., et al. Portuguese Recommendations for the management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. *ARP Rheumatol*. 2024;3(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38956991/>
5. Pettersson, H., Alexanderson, H., Poole, JL., et al. Exercise as a multi-modal disease-modifying medicine in systemic sclerosis: An introduction by The Global Fellowship on Rehabilitation and Exercise in Systemic Sclerosis (G-FoRSS). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101695. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2021.101695>
6. Lebedoff, N., Frech, TM., Shanmugam, VK., et al. Review of local wound management for sclerodermia-associated digital ulcers. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(1):66-70.
7. Cannarile, F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, Gerli R, Bartoloni E. Enfermedad cardiovascular en la esclerosis sistémica. *Ana Transl Med* 2015;3(1):8. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.12
8. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, Valentini G, Beretta L et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1788-1792.
9. Debra Netsch. Calcinosis Cutis. WOC Nurse Management JWOCN. January/February 2018
10. Piñero Albero, RM. El Poder de la Enfermería: Impulsando la Vacunación y Protegiendo la Salud. *NME*, 2024;191:22-28. <https://www.newmedicaleconomics.es/en-profundidad/el-poder-de-la-enfermeria-impulsando-la-vacunacion-y-protegiendo-la-salud/>

11. Piñero Albero, RM. Estrategia de Empoderamiento: ADN.Liderazgo de Pacientes. 14812. Tesela, 2024; 32: e14812 <http://ciberindex.com/p/ts/e14812> ISSN 1887-2255 © Fundación Index, 2024
12. Herrero Díez, MT., Guerra Hernández, M. Fernández Espinilla, V., et al. IR-7641. Cobertura vacunal antineumocócica en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por la enfermedad de SARS-CoV-2. *Vacunas*. 2022;23:3:5 <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-ir-7641-cobertura-vacunalantineumococica-pacientes-S157698872200142X>
13. Gestión integral de la vacunación COVID-19. Informe de actividad. Vacunación frente a COVID-19 en 2023-2024. [https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Informe\\_GIV\\_Comunicacion\\_12042024.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Informe_GIV_Comunicacion_12042024.pdf)
14. Rojo Amigo, V., Garrote Recarey, A. Vacunación antineumocócica en la población mayor de 64 años en A Coruña. *RldEC* 2022;15(1):54-63. <https://www.enfermeriacomunitaria.org/web/index.php/ridec/302-ridec-2022-volumen-15-numero-1/2919-originales-5-vacunacion-antineumococica-en-la-poblacion-mayor-de-64-anos-ena-coruna>
15. La cobertura de la vacunación del herpes zóster no alcanza el 40% de la población diana. *ConSalud.es*. 13 de marzo de 2024. [https://www.consalud.es/pacientes/infecciosas/cobertura-vacunacion-herpes-zoster-no-alcanza-40-poblacion-diana\\_141428\\_102.htm](https://www.consalud.es/pacientes/infecciosas/cobertura-vacunacion-herpes-zoster-no-alcanza-40-poblacion-diana_141428_102.htm)
16. Cobertura de Vacunación Antigripal en los grupos de riesgo. Sistema de información del SNS. Base de datos Clínicos de Atención Primaria. n.º 4. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/>
17. Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2019. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/>
18. Calendario Común de Vacunaciones e Inmunizaciones a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2024. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)
19. Burlui, AM., Cardoneanu, A., Macovei, LA., et al. Diet in Scleroderma: Is there a need for intervention? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2118.
20. Ostbo, N., Jimenez, EY., Harb, S., et al. Nutrition information resources used by people with systemic sclerosis and perceived advantages and disadvantages: A nominal group technique study. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(8):540-9. <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11293>
21. Gandossi, C., Jessop, H., Hahn, A., et al. Nutritional aspects in autoimmune diseases undergoing hematopoietic stem cell transplantation: overview and recommendations on behalf of the EBMT ADWP and Nurses Group. *Front Nutr*. 2024;11. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2024.1394518>
22. Barnes, H., Ghazipura, M., Herman, D., et al. Cyclophosphamide in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024 Jan;21(1):122-135. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-0530C
23. Sistémica E. Capítulo 11: Esclerosis sistémica. *Svneumatologia.es*. <https://svneumatologia.es/wp-content/uploads/2023/01/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2008-capitulo-11.pdf>
24. Ninot, G., Flori, N., Huteau, M-E., Stoebner-Delbarre, A., Senesse, P. Activités physiques et cancers: des bénéfiques prouvés pendant et après les traitements. *Bull Cancer*. 2020;107(4):474-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.11.017>
25. Jaeger, VK., Distler, O., Maurer, B., Czirják, L., et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciphir project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):441-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499034/>
26. Aspe Unanue, L., González Hermosa, MR., Gardeazabal García, J. Esclerodermia (esclerosis sistémica). *Piel*. 2010;25(5):252-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2010.01.004>
27. Spiritovic, M., Smucrová, H., Hermánková, B., Oreská, S., et al. The effect of a 24-week physiotherapy and occupational therapy program in systemic sclerosis: a monocentric controlled study with follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2022. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=17804>
28. Sari, F., Oskay, D., Tufan, A. Effects of a telerehabilitation-based exercise program in patients with systemic sclerosis. *Z Rheumatol*. 2024;83(S1):167-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-023-01346-1>
29. Wongthawa, N., So-guern, A., Mahakkanukrauh, A., Suwannaroj, S., Foocharoen, C. Sleep quality and clinical association with sleep disturbance in systemic sclerosis. *BMC Rheumatol*. 2023;7(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37480089/>
30. Gasperini, I. (2012) Funcionamiento afectivo en pacientes con enfermedades autoinmunes (Tesis de grado, Universidad abierta interamericana. <https://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC106647.pdf>
31. Mindfulness All-Party Parliamentary Group. Mindful Nation UK. Updated 2015. [http://themindfulnessinitiative.org.uk/images/reports/Mindfulness-APPG-Report\\_Mindful-Nation-UK\\_Oct2015](http://themindfulnessinitiative.org.uk/images/reports/Mindfulness-APPG-Report_Mindful-Nation-UK_Oct2015)
32. Cavanagh, K., et al. Can mindfulness and acceptance be learnt by self-help? A systematic review and meta-analysis of mindfulness and acceptance-based self-help interventions. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(2):118-29.
33. Mindful.org. Getting started with mindfulness. <https://www.mindful.org/meditation/mindfulness-getting-started/>
34. Van den Hombergh, WM., Knaapen-Hans, HK., van den Hoogen, FH., et al. Prediction of organ involvement and survival in systemic sclerosis patients in the first 5 years from diagnosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020 Feb;5(1):57-65. doi: 10.1177/2397198319869564.
35. Barnes, H., Ghazipura, M., Herman, D., Marea, M., et al. Cyclophosphamide in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024 Jan;21(1):122-135. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-0530C.
36. Marcoccia, A., Guarino, A., Cocchiario, T., Modesti, M., et al. Psychopathological symptoms and their association with the quality of life and the sexual functioning in women affected by systemic sclerosis: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38235899/>
37. Schmalzing, M., Nau, LF., Gernert, M., Froehlich, M., et al. Sexual function in German women with systemic sclerosis compared to women with systemic lupus erythematosus and evaluation of a screening test. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14875>
38. Heřmánková, B., Špiritović, M., Šmucrová, H., et al. Female sexual dysfunction and pelvic floor muscle function associated with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):612. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19010612>
39. YH, et al. Ansiedad ante la muerte entre pacientes con cáncer avanzado: una encuesta transversal. *Support Care Cancer*. 2022; 30 (4):3531-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112600.
40. Ji, P., Zhang, L., Gao, Z., et al. Relationship between self-esteem and quality of life in middle-aged and older patients with chronic diseases: mediating effects of death anxiety. *BMC Psychiatry*. 2024 Jan 2;24(1):7. doi: 10.1186/s12888-023-05459-4.
41. Vega-Angarita, Olga M. Percepción del apoyo social funcional en cuidadores familiares de enfermos crónicos: Perception of Functional Social Support. *Aquichán*. Dic 2011; 11(3): 274-286.
42. Atienza, B. El diagnóstico precoz de la esclerodermia ha avanzado notablemente. *Fundación Española de Reumatología*. 2024. <https://inforeuma.com/el-diagnostico-precoz-de-la-esclerodermia-avanzado-notablemente/>
43. Novell, M., Villalobos, F., Gallardo, W., Bombardiere, S. (2007). Esclerodermia sistémica difusa con deterioro cutáneo de curso muy agresivo. *Piel*, 22(10), 497-501.
44. Osminina, M., Geppe, N., Afonina, E. Scleroderma "en coup de sabre" With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Sep-Oct;16(5 Pt 1):356-358. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.05.001.
45. Obermoser, G., Pfausler, BE., Linder, DM., Sepp, NT. Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):543-6. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00901-0.
46. Adiguzel, S., Palamar, M., Yargucu, F., et al. Evaluación de la superficie ocular y glándulas de Meibomio en personas afectadas con esclerodermia. *Córnea*. 19 de octubre de 2020
47. Phillips, RM., Wasner CK. Scleroderma. Current understanding of pathogenesis and management. *Postgrad Med*. 1981 Sep;70(3):153-68. doi: 10.1080/00325481.1981.11715861.
48. Fabri, M., Hunzelmann, N. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Nov;5(11):977-84. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06311.x.
49. Piñero Albero, RM., Bellod Guillem, JM., Roldán Valcárcel, MD., Quintana Martínez de Ilduya, A., et al. Cuidados de Enfermería en el Síndrome Antifosfolípido: hacia una mejor calidad de vida. *Cuadernos Inmunidad*. 2024;17:1-13-18
50. Piñero Albero, RM. Programa de Ciencia ciudadana para evaluar y transformar el cuidado con Innovación y práctica avanzada en Enfermería a través de la participación colaborativa del Cuidado 360 en asociaciones con enfermedades autoinmunes. *Observatorio de la Ciencia Ciudadana en España*, Junio 2024. <https://ciencia-ciudadana.es/proyecto-cc/adenfermero/>

Norberto Ortego Centeno  
Raquel Álvarez Sánchez

# Fármacos inmunosupresores

Una visión práctica para enfermos



eug

## Fármacos inmunosupresores

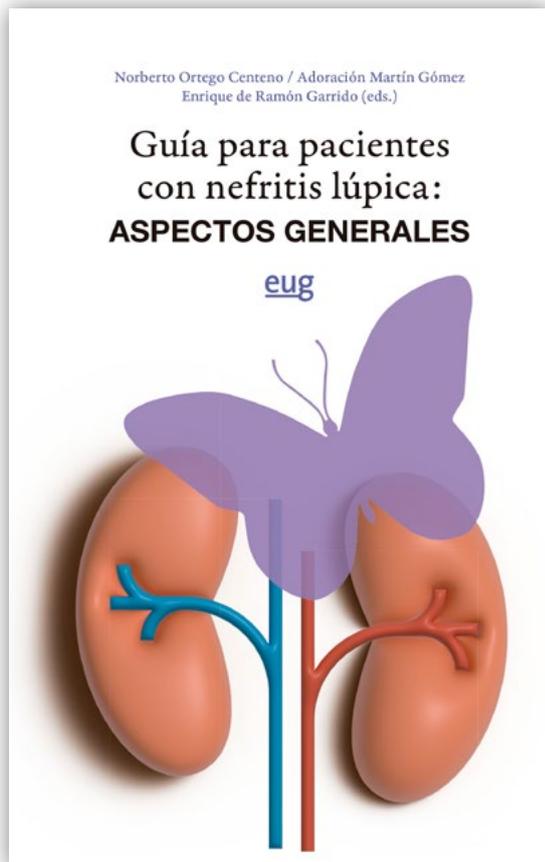
Una visión práctica para pacientes

Norberto Ortego Centeno , Raquel Álvarez Sánchez

El tratamiento es una parte fundamental de la atención médica a los pacientes. En el caso de las enfermedades autoinmunes sistemáticas, los inmunodepresores son componentes fundamentales del tratamiento. Se trata de fármacos que salvan vidas y mejoran la calidad de vida, pero que también se acompañan posibles efectos adversos potencialmente graves, por lo que requieren un manejo meticuloso que puede mejorarse si los pacientes tiene una información rigurosa, pero al mismo tiempo, contraindicaciones, forma de administración, interacciones y principales efectos adversos.

En este libro se ha recogido la información, que pensamos de interés para los pacientes, referente a los principales fármacos inmunodepresores de uso en las enfermedades autoinmunes sistémicas (antipalúdicos, otros antiinflamatorios inespecíficos, corticoides, inmunodepresores clásicos, biológicos y pequeñas moléculas). Se ha optado por un formato mixto, en papel y telemático, con la idea de que cada persona interesada pueda acceder, de forma individualizada, al fármaco o fármacos de su interés. De forma adicional, este formato nos permitirá hacer con regularidad las actualizaciones que consideren precisas.

Descarga en el siguiente enlace: [https://editorial.ugr.es/libro/farmacos-inmunosupresores\\_139294/](https://editorial.ugr.es/libro/farmacos-inmunosupresores_139294/)



## Guía para pacientes con nefritis lúpica: aspectos generales

Norberto Ortego Centeno, Adoración Martín Gómez, Enrique De Ramón Garrido

La Universidad de Granada es una Institución de gran prestigio, entre cuyos fines se encuentran fomentar la educación de los ciudadanos en los diferentes ámbitos del saber. Precisamente con esta finalidad, se constituyó el AULA: EDUCACIÓN SANITARIA EN NEFRITIS LÚPICA Otsuka-UGR, con el objetivo general de fomentar el conocimiento sobre nefritis lúpica, entre los pacientes de LES, y el objetivo particular de elaborar una Guía en la que se recogieran, de forma clara y sencilla, los aspectos más relevantes de la enfermedad.

La elaboración de la Guía ha contado con la colaboración de dos asociaciones de pacientes: la Asociación Granadina de Enfermedades Autoinmunes (AUGRA) y la Federación Española de Lupus (FELUPUS) lo que creemos confiere un valor añadido de gran importancia a la obra.

Descarga en el siguiente enlace: [https://editorial.ugr.es/libro/guia-para-pacientes-con-nefritis-lupica-aspectos-generales\\_139440/](https://editorial.ugr.es/libro/guia-para-pacientes-con-nefritis-lupica-aspectos-generales_139440/)

## Guía para pacientes con nefritis lúpica: aspectos terapéuticos

Norberto Ortego Centeno, Adoración Martín Gómez, Enrique De Ramón Garrido

La Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA) junto a dos asociaciones de pacientes: la Asociación Granadina de Enfermedades Autoinmunes (AUGRA) y la Federación Española de Lupus (FELUPUS), han promovido la elaboración de esta Guía para pacientes, centrada en aspectos terapéuticos, que complementa otra realizada por los mismos autores orientada a aspectos generales.

La incorporación de dos asociaciones de paciente a la elaboración de la Guía creemos que confiere un valor añadido de gran importancia a la obra

Descarga en el siguiente enlace: [https://editorial.ugr.es/libro/guia-para-pacientes-con-nefritis-lupica-aspectos-terapeuticos\\_139504/](https://editorial.ugr.es/libro/guia-para-pacientes-con-nefritis-lupica-aspectos-terapeuticos_139504/)





Próximos eventos:

## **XVI Curso de Actualización en Patología Autoinmune de la AADEA**

**Nuevos tratamientos y clinimetría en el Lupus Eritematoso Sistémico**



*Online* - Málaga, viernes 22 y sábado 23 de noviembre de 2024

Más información e inscripciones en [aadea.es](https://aadea.es)

Con la colaboración de:

# **CSL Vifor**