

I Simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas

I Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Madrid, 18 al 19 de marzo de 2022



Compilado por:

Luis Fernández Pereira, Servicio de Inmunología y Genética Molecular, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Marcos López, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad de Cantabria

El 18 y 19 de marzo tuvo lugar el I Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que congregó por primera vez a seis sociedades científicas implicadas en el manejo clínico de estas enfermedades: Sociedad Española de Inmunología (SEI), Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Patología Respiratorias (SEPAR), Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Academia Española de Dermatología y Venerología (AEDV). El simposium contó con más de 700 participantes en formato mixto (presencial-virtual) y en él se llevó a cabo una actualización exhaustiva de gran parte del espectro de las enfermedades autoinmunes sistémicas y en donde la Sociedad Española de Inmunología tuvo un papel destacado. La valoración por los participantes y las sociedades científicas organizadoras es muy satisfactoria y ya se comienza en la organización de la segunda edición que tendrá lugar en Madrid, en el tercer viernes-sábado de enero de 2023.

A continuación, se resumen los principales mensajes de cada intervención.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Espectro clínico de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso

Isabel Bielsa Marsol (Dermatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol)

Su ponencia se centró en el abordaje clínico del lupus eritematoso, mediante el diagnóstico diferencial de la enfermedad, su clasificación, sus manifestaciones clínicas y la exposición de casos clínicos. El lupus eritematoso (LE) fue concebido en el ámbito dermatológico, cuyo término fue acuñado a mediados del s.XIX, a fin de diferenciarlo de lesiones de tipo tuberculoso y se caracteriza por lesiones cutáneas variadas (mucho más frecuentes que la propia enfermedad autoinmune en sí misma, de gran interés pronóstico) con una importante prevalencia en mujeres.

Desde una perspectiva dermatológica, el lupus eritematoso se clasifica en función de la presencia de lesiones cutáneas, que pueden ser específicas (más frecuentes y permiten por sí mismas un diagnóstico preciso de la enfermedad, lupus eritematoso cutáneo -LEC-) o inespecíficas (infrecuentes y asociadas a una manifestación sistémica de la patología), según se detecte o no la presencia de dermatitis de la interfase en la microscopía.



Dentro de las primeras, se encuentran: LE cutáneo crónico, LE cutáneo subagudo, LE cutáneo agudo y otras formas. Mientras que en las segundas destacan: vasculopatía trombótica, LE neutrofílico y miscelánea. Todo ello pone de manifiesto la relevancia del abordaje multidisciplinar de esta enfermedad autoinmune, con un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

Biopsia y re-biopsia en el manejo de la nefritis

Enrique Morales Ruiz (Nefrología, Hospital 12 de octubre de Madrid)

Trató el tema de la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) y su tratamiento. Actualmente, se divide en dos fases: la de inducción y la de mantenimiento. Este esquema se usa de forma generalizada en todos los pacientes, basado sobre todo en corticoides y otros inmunosupresores. Y en muchas ocasiones no se alcanza la remisión completa, además de los efectos secundarios que comporta, para evitarlos se afirmó que se deberían incluir anticuerpos monoclonales. Por tanto, el doctor propone un cambio de estrategia donde exista una combinación de tratamientos y no se use solo un tipo para la inducción o mantenimiento. También se comentó la necesidad de biomarcadores diagnósticos y de seguimiento, pero no existe ninguno claramente útil. En el caso de la biopsia, que sigue siendo el gold standard diagnóstico, el doctor expuso que, no solo hay que centrarse en el análisis del glomérulo, sino también en los vasos, túbulos o intersticio, que nos ayudarán a determinar con mayor sensibilidad el grado de afectación renal. De particular importancia puede ser valorar el nivel de linfocitos T CD8 o CD4 infiltrados. En cuanto a las re-biopsias, parecen tener sentido en pacientes en los que se quiere eliminar la inmunosupresión o cuando no hay una buena progresión. Finalmente, Morales concluyó remarcando la necesidad de individualizar los tratamientos atendiendo a unos buenos marcadores diagnósticos que sean capaces de definir los diferentes perfiles.

Afectación neurológica (neurolupus)

Jaime Calvo Alén (Reumatología, Hospital Universitario Araba)

Calvo Alén habló de neurolupus. Explicó que, a pesar de ser una patología infrecuente, un 52% de los pacientes con LES pueden llegar a presentar sintomatología neuropsiquiátrica. Sin embargo, sólo en un 31% de los casos se puede atribuir con seguridad estos síntomas a la enfermedad. Parte de la dificultad reside en la heterogeneidad de la sintomatología, con hasta 19 posibles manifestaciones descritas en el nomenclátor desarrollado por la ACR. La mayoría están asociadas a sistema nervioso central, siendo las afectaciones del estado del ánimo las más frecuentes, aunque también está descrita la afectación del sistema nervioso periférico. Para facilitar la atribución de los síntomas al LES, en 2015, Bortoluzzi et al propusieron un algoritmo basado en un score para obtener una probabilidad de atribución.

Además, el Calvo también comentó el abordaje de un paciente con neurolupus. Es importante tener en cuenta los mecanismos posibles para explicar la etiología del neurolupus: principalmente la vía isquémica, asociada a anticuerpos anti-fosfolípidos, y la vía inflamatoria. Ambos mecanismos pueden dar lugar a cuadros focales o difusos. Por ello, el estudio del paciente con sospecha de neurolupus debe ser exhaustivo y debe incluir: bioquímica que permita descartar otras patologías, estudio de autoinmunidad, incluyendo estudio de complemento y de autoanticuerpos, análisis del LCR que descarte patología infecciosa, y pruebas de imagen (RMN). El tratamiento suele incluir pulsos de corticoides, inmunosupresores clásicos e incluso rituximab. Por desgracia, y dada la infrecuencia del neurolupus, actualmente falta evidencia en los tratamientos y aún suelen estar basados en experiencia.



ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Inmunología en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

Laura Martínez Martínez (Inmunología, Hospital Sant Pau)

La enfermedad pulmonar intersticial puede ser primaria (sarcoidosis, neumonitis eosinofílica...) o secundaria a factores ambientales, conectivopatías o fármacos o puede ser idiopática. Dentro de esta última destaca la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para su diagnóstico de la FPI lo primero debe ser excluir posibles causas inmunológicas y para ello contamos con distintas herramientas.

La primera de ellas es la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta y en segundo lugar la realización de perfiles de miositis. Con estos perfiles tratamos de encontrar anticuerpos con una especificidad concreta que justifique el cuadro clínico del paciente. Para ello disponemos de kit comerciales que presentan problemas de especificidad y sensibilidad debidos a los pocos sueros que se utilizan para su validación en los anticuerpos menos prevalentes. Otra posibilidad más sensible aunque con menos disponibilidad es la realización de ensayos caseros como la inmunoprecipitación.

La doctora Laura Martínez Martínez se basa en un caso clínico para ilustrar todo lo anteriormente explicado. Se trata de un paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con un resultado de inmunofluorescencia indirecta positivo. Presenta un patrón compatible con el habitualmente presentado en anticuerpos anti-sintetasa por lo que se le realiza un perfil de miopatías con un kit comercial que resultó negativo. Ante la alta sospecha clínica y la IFI sugestiva se decide realizar nuevas determinaciones por métodos caseros llegando finalmente a caracterizar un anticuerpo anti-OJ.

Por último, se centra en la escasa utilidad que pueden tener algunos biomarcadores como el KL6 en el momento del diagnóstico, pero su potencial en el seguimiento de pacientes con conectivopatías y así monitorizar a pacientes que no tienen EPID al inicio del diagnóstico.

IPAF ¿dónde estamos hoy?

Belén López-Muñiz Ballesteros (Servicio de Neumología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid)

En 2015 surgió la necesidad de unificar los diagnósticos de los pacientes que se presentaban con enfermedad pulmonar intersticial (EPID) pero que no cumplían todos los criterios reumatológicos de enfermedad autoinmune sistémica (EAS). Se propuso agruparlos bajo el cartel de neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF). Para su diagnóstico, el paciente debía presentar EPID, excluir otros diagnósticos asociados, no cumplir criterios de EAS y cumplir al menos dos de los tres dominios (clínico, serológico y morfológico) de IPAF (1).

Actualmente, existen controversias entorno al concepto de IPAF. Para empezar, en el dominio morfológico no se incluye el patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) aunque se ha demostrado que su presencia influye en el tratamiento y el pronóstico del paciente ya que la IPAF con NIU tiene mayor mortalidad que la IPAF sin NIU. En cuanto al abordaje de estos pacientes, aunque las series de pacientes son cortas (entre 2 y 5 años de seguimiento) y no hay ensayos clínicos, protocolos o guías que lo recomienden, su manejo debe ser estrecho y multidisciplinar. La detección de pacientes con IPAF es importante porque tienen buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y antifibrótico. Además, en algunas series, entre un 10% y un 20% de los pacientes con IPAF acababan cumpliendo criterios de EAS. Los factores de riesgo más importantes eran la presencia del dominio serológico, el sexo femenino y el patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE) (2).

Aún hay algunas preguntas por responder en relación con la inclusión y exclusión de ciertas manifestaciones clínicas y autoanticuerpos en los criterios de IPAF. Por ejemplo, algunas manifestaciones clínicas como la dismotilidad esofágica o el síndrome seco no están incluidas en el dominio clínico. Por otro lado, los anticuerpos antisintetasas están incluidos en el dominio serológico, aunque son altamente específicos para la miositis mientras que los ANCA no lo están.



En resumen, el patrón de NIU, dada su asociación con un peor pronóstico, debería estar incluido en el dominio morfológico. Los pacientes con IPAF tienen una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y antifibrótico y, a parte, tienen más riesgo de desarrollar una EAS. Finalmente, aún se necesitan ensayos clínicos y estudios prospectivos aleatorizados para entender la IPAF y estudiar su manejo, evolución y pronóstico.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante progresiva en las enfermedades autoinmunes Sistémicas: inmunomoduladores o antifibróticos

Claudia Valenzuela (Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid)

El espectro de las enfermedades intersticiales va desde la inflamación a la fibrosis, pudiendo presentarse ambos fenómenos en las conectivopatías. En particular, en las EPID asociadas a las conectivopatías el proceso patogénico va desde la inflamación (*trigger* autoinmune) que al progresar puede conducirnos hasta fibrosis, teniendo que elegir entonces diferentes tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad. En los últimos años destaca el aumento de la evidencia del uso de los antifibróticos en el tratamiento farmacológico de las EPID asociadas a conectivopatías. En pacientes con afectación pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica y a artritis reumatoide (AR), se ha visto en estudios con varios fármacos inmunosupresores que realmente la evidencia con inmunosupresión es limitada.

Es especialmente complejo el manejo de pacientes con fenotipo fibrosante progresivo, con un comportamiento similar a la fibrosis pulmonar idiopática, entre los que se encuentran pacientes con EPID asociados a conectivopatías. Los estudios con antifibróticos están teniendo buenos resultados habiéndose aprobado Nintedanib, con el que se ve una mejoría de la pérdida de función pulmonar, independientemente de la etiología de la EPID, teniendo además un buen perfil de seguridad. También hay ensayos con resultados prometedores con pirfenidona.

En conclusión, en la decisión de tratamiento en las EPID asociadas a enfermedades inflamatorias sistémicas, es fundamental el trabajo multidisciplinar para identificar de forma individualizada la progresión fibrosante para asociar antifibróticos al tratamiento inmunosupresor y poder mejorar la respuesta.

VASCULITIS MEDIADAS POR ANCA

ANCA, un viejo conocido en el escenario actual

Juan Irure Ventura (Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

Desde 1982 con la asociación de los ANCA y la glomerulonefritis, pasando por la identificación de los patrones ANCA, especificidades y el descubrimiento de la patogenia de estos hasta hoy en día, la clasificación de las vasculitis ha ido evolucionando debida al desarrollo de nuevos inmunoensayos. Así, se han determinado los criterios de clasificación de vasculitis (ACR/EULAR 2022) donde según la especificidad y el patrón de IFI se aplica un *score* a cada tipo, dándole importancia a la determinación de ANCA.

Uno de los cambios más determinantes del consenso de 1999 al de 2017 es el circuito recomendado para el estudio. Mientras que en el consenso de 1999 ante la sospecha de vasculitis se recomendaba la determinación de ANCA por IFI como *screening*, en el de 2017 se recomienda la determinación de MPO/PR3 por inmunoensayo de fase sólida y en los casos negativos es cuando se realizaría la IFI. Esto es debido a la gran variabilidad de las técnicas de IFI y la mayor sensibilidad y especificidad de las técnicas de fase sólida tal y como se ha visto en el estudio multicéntrico EUVAS. También se le da importancia al título de anticuerpos y para evitar variaciones por la técnica, se recomienda la estandarización de resultados mediante la razón de verosimilitud. También hay que tener en cuenta el contexto clínico ya que un resultado negativo para ANCA no excluye la vasculitis.

Como conclusión, se ha planteado la necesidad de actualización de estrategia para la determinación de ANCA.



Vasculitis cutáneas: parámetros clínicos y biológicos de gravedad

Vicente García-Patos Briones (*Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*)

Vicente García-Patos presentó una interesante ponencia sobre los parámetros clínicos y biológicos de gravedad en las vasculitis cutáneas. Durante la ponencia, remarcó la importancia de la coordinación entre los datos clínicos, histológicos y de laboratorio para abordar el estudio de las vasculitis, debido al carácter ampliamente heterogéneo de este grupo de enfermedades. García-Patos estuvo repasando conceptos generales sobre las vasculitis, destacando su presentación clínica según el tamaño del vaso afectado (vasculitis de vaso pequeño, mediano o grande) de acuerdo con el consenso de Chapel Hill del 2012. Sobre las vasculitis de vaso pequeño, explicó la importancia de incluir en el diagnóstico diferencial la meningococemia crónica, ya que también se puede manifestar con dolores articulares y púrpura palpable a nivel de las extremidades inferiores. Además, comentó que las vasculitis cutáneas asociada a conectivopatías (como LES, artritis reumatoide u otras) pueden presentarse en forma de eritema *elevatum* de vaso pequeño en codos y rodillas. En cuanto a las vasculitis asociadas a ANCA, el ponente mencionó la similitud de la clínica respiratoria entre el consumo de cocaína adulterada con levamisole y la granulomatosis con poliangeítis (GPA). En este contexto, hizo hincapié en que los ANCA asociados al consumo de cocaína son generalmente anti-elastasa o anti-catepsina G pero en ocasiones pueden ser anti-PR3, lo cual puede complicar el diagnóstico. Finalmente, García-Patos concluyó la ponencia señalando la actitud a seguir ante la sospecha de una vasculitis cutánea: confirmando por biopsia, descartando afectación sistémica e investigando el mecanismo fisiopatológico.

Nuevas terapias en Vasculitis ANCA+. Bloqueantes del complemento

Gema Fernández Juárez (*Nefrología, Hospital Universitario de Alorcón*)

Tras una breve introducción de la enfermedad y la situación de la nueva terapia para la misma, la ponente presentó el primer modelo animal desarrollado de vasculitis asociada a ANCA junto con los experimentos que permitieron descubrir el papel de la vía alternativa del complemento en la génesis de glomerulonefritis necrotizante con semilunas. También mostró diversos estudios que presentaban a C3d como un nuevo marcador pronóstico de la enfermedad, así como bajos niveles de C3 como indicador de un peor desenlace.

Una vez presentado el papel del complemento en el desarrollo de la enfermedad, se introdujo al nuevo fármaco en estudio: Avacopan. Este es un inhibidor oral muy selectivo para el receptor de C5a. Se demostraron los buenos resultados obtenidos tanto en los ensayos preclínicos como en los ensayos en fase II y se presentó la situación actual del ensayo clínico en fase III para vasculitis severas. También se señaló la ventaja del Avacopan frente a otros fármacos al no bloquear la formación del complejo de ataque a membrana.

En la última parte de la charla se trataron asuntos pendientes como podía ser el comportamiento de los distintos componentes de la vía alternativa durante la enfermedad. Se presentaron diversos haplotipos relacionados con una susceptibilidad aumentada para la enfermedad, así como datos de que diversos factores reguladores como los factores H o B se encuentran en niveles más bajos en pacientes que no alcanzan la remisión de la enfermedad. Estos datos presentan a los factores reguladores del complemento como futuras opciones terapéuticas.



CONFERENCIA MAGISTRAL

Impacto de la infección por COVID19 en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Ivan Cusácovich Torres (Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid)

La aparición del SARS-CoV-2 y sus múltiples variantes hizo que los clínicos se centrasen en dilucidar cómo iba a ser el curso de la enfermedad y los posibles tratamientos para evitar la gravedad de la infección. Se ha descrito que los pacientes que toman corticoides es más fácil que tengan una enfermedad grave, e independientemente de la enfermedad autoinmune que se padezca, se contagian igual. Además, todas las comorbilidades influyen en la hospitalización y en la mortalidad.

Analizando los tratamientos inmunosupresores, los títulos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 son menores en pacientes que toman metrotexato, y en menor medida, corticoides. En pacientes tratados con rituximab no se producen anticuerpos, pero a medida que aumentan los linfocitos B, van aumentando los títulos de anticuerpos. Además, parece que tener una enfermedad autoinmune no es una contraindicación para la vacunación.

Sobre los tratamientos inmunomoduladores en el COVID-19, el primer fármaco que mostró eficacia fue la dexametasona, que es útil cuanto peor esté el paciente, sobre todo los que están en ventilación mecánica no invasiva. Los pacientes que no necesitan oxígeno pueden incluso empeorar el pronóstico. Otro fármaco, el tocilizumab, muestra una respuesta muy rápida al tratamiento y un descenso de mortalidad del 3%.

Un ensayo clínico de anakinra muestra como los pacientes se recuperan mejor. Ensayos clínicos como el de anakinra y RECOVERY muestran mejoría en cuanto a recuperación. Baricitinib disminuye la mortalidad en pacientes ya estaban tratados. Tanto molnupiravir como sotrovimab muestran que son capaces disminuir la gravedad de la infección al tomarlo cuando la enfermedad es leve. La aparición de mutaciones en la proteína de fusión que ha hecho que algunos anticuerpos monoclonales dejen de funcionar. El sotrovimab de momento es útil para casi todas las variantes aunque el linaje BA.2 está casi en el límite.



SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Relevancia clínica de los anticuerpos antifosfolípidos no incluidos en los criterios de SAF.

Antonio Serrano Hernández (Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre)

Su conferencia se centra en el papel esencial de los anticuerpos antifosfolipídicos, cuya diana principal son las proteínas de unión a fosfolípidos, presentes de forma permanente en los pacientes que padecen SAF (patología multisistémica de carácter autoinmune que cursa con trombosis vascular y/o morbilidad gestacional, criterios clínicos esenciales para su diagnóstico).

Uno de los mayores retos en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología autoinmune es la detección de anticuerpos antifosfolipídicos fuera de criterio (seronegativos para anticuerpos anti-cardiolipina y anti-B2GP1), pero con gran trascendencia en su uso clínico. Se identifica la IgA anti-B2GP1 como responsable principal del desarrollo de SAF y esencial cuando el resto de las pruebas son negativas y el paciente presenta criterios clínicos de la patología, con una sensibilidad cerca del 99% en sistemas de detección de fase sólida (ELISA). Asimismo, la presencia de este anticuerpo constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ICTUS. En esta línea, la detección de IgA anti-aB2GP1 se asocia a un mayor riesgo de trombosis entre los pacientes con disfunción renal (diálisis y/o trasplantados). En este mismo sentido, la anti-PS/PT se asocia con trombosis y morbilidad gestacional. Así, el uso clínico de IgA anti-B2GP1 e IgG/M anti-PS/PT ha logrado duplicar el número de pacientes identificados que cursan la enfermedad y presentan criterios clínicos.

Tratamiento del síndrome antifosfolipídico. ¿Anticoagulación de por vida?

María José Cuadrado Lozano (Reumatología, Clínica Universitaria de Navarra)

La exposición se centró en los diferentes eventos trombóticos en el SAF y la estrategia en cuanto al tratamiento anticoagulante (AC) que debemos adoptar. En el caso de tromboembolismos venosos, retirar el tratamiento anticoagulante dependerá factores asociados provocados o no. En el caso de trombosis arterial no hay literatura sobre la retirada de los AC, por tanto, mantener al paciente solo con antiagregantes (AAS) es controvertido y va a depender del control de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. También nos habló de pacientes que negativizan anticuerpos, influyendo en esta negativización y la recurrencia de trombos la presencia de Lupus Eritematoso sistémico (LES) o el uso de tratamientos inmunosupresores. Se remarcó la existencia del factor tisular (FT) y cómo influye en la persistencia de alteraciones en la coagulación en pacientes que han negativizado anticuerpos o tratados solo con AAS. Por lo que, Cuadrado remarcó la importancia de no retirar AC en pacientes con SAF y eventos trombóticos no provocados. Por ello, se plantea la posibilidad del uso de tratamientos alternativos como las estatinas, ya que disminuyen los niveles de FT o de la hidroxiclороquina, que disminuye la inflamación en estos pacientes y actúa en el tamaño del trombo. También se plantea el Daratumumab como alternativa, ya que bloquea las células plasmáticas disminuyendo los niveles de anticuerpos, que conlleva una reducción de los niveles de interferón de tipo 1 en el LES, lo que podría ser útil en el SAF.

Síndrome antifosfolipídico obstétrico en el siglo XXI

Ángel Robles Marhuenda (Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz)

Ángel Robles habló del síndrome antifosfolipídico (SAF) obstétrico. El SAF conlleva trombosis, pero también inflamación e implicación del endotelio. La placenta es un órgano repleto de endotelio que además requiere una tolerancia inmunológica especial. Todo ello genera el sustrato ideal para que se manifieste el SAF. Éste se puede diagnosticar en base a criterios clínicos y de laboratorio como la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (anticoagulante lúpico, ac. Anticardiolipinas o ac anti- β 2 glicoproteína I). Sin embargo, además del SAF obstétrico clásico hay más escenarios a considerar: morbilidad obstétrica asociada a SAF,



pacientes con anticuerpos que no cumplen los criterios clínicos obstétricos; SAF seronegativo obstétrico, que consiste en la situación opuesta, y SAF catastrófico en gestante. En casos seronegativos reales, la biopsia de placenta puede ser útil para demostrar que se trata de un proceso inmunomediado. Actualmente existe un algoritmo (GAPSS) para SAF pero no está validado para embarazo. Sin embargo, Robles comenta que probablemente en un futuro se podrá estratificar el riesgo de las pacientes en la valoración preconcepcional y quizás incluso adaptar el tratamiento adecuadamente en cada etapa gestacional. Lo que sí está claro es que el riesgo trombotico aumenta a lo largo del embarazo. En el primer trimestre el trofoblasto activa la vía de NFκB mientras que en el tercero la inflamación es más dependiente de monocito y factor tisular. Se alcanza el mayor riesgo trombotico en el puerperio. Actualmente el tratamiento consiste en antiagregación y anticoagulación, en distintas pautas según los eventos tromboticos previos pero se tiende cada vez más a terapias anti-inflamatorias.

MISCELÁNEA

Calcinosis cutis: hacia un algoritmo terapéutico

Concepción Postigo Llorente (Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid)

La calcinosis cutis es el depósito de sales de calcio en la piel y tejidos subcutáneos. Actualmente se reconocen 5 subtipos en base a la causa subyacente y de la alteración o no del metabolismo del fósforo y el calcio. La calcinosis distrófica aparece sobre todo en enfermedades del tejido conectivo, especialmente en la esclerodermia y la dermatomiositis. Son principalmente cristales de hidroxapatita que dan lugar a una reacción inflamatoria. No está clara la causa de la formación de estos cristales pero parece que se relaciona con la hipoxia crónica, el daño estructural, las anomalías en los mecanismos que regulan la mineralización y la inflamación. Las manifestaciones clínicas son dolor, úlceras, limitación funcional, compresión nerviosa o infecciones.

En cuanto a la calcifilaxia, es una arterioloesclerosis con isquemia cutánea. Es común en pacientes dializados con afectación proximal de miembros inferiores y tronco o en pacientes hipertensos, diabéticos o tratados con antagonistas de la vitamina K. En este caso hay calcificaciones de pequeños vasos a diferencia con la calcinosis distrófica.

La mayor sensibilidad para el diagnóstico y el seguimiento es con la radiografía.

Por último, no hay guías para el manejo de la calcificación distrófica. Posibles tratamientos serían aquellos que interfieren en el metabolismo del fósforo y el calcio como los bifosfonatos o el tiosulfato sódico. Hay poca evidencia de la posible utilidad de las Inmunoglobulinas intravenosas. Respecto a fármacos biológicos hay respuestas muy pobres a rituximab. En cuanto a los anti-TNF como infliximab parecen resultados más prometedores en pacientes con dermatomiositis. Es importante trabajar en nuevas guías y fundamental en estos pacientes el control del dolor y las infecciones.

Terapias biológicas en el síndrome de Sjögren

José Luis Andréu Sánchez (Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre)

El síndrome de Sjögren primario (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la hiperactividad de los linfocitos B. La respuesta autoinmune se dirige principalmente contra las glándulas exocrinas aunque más del 50% de los pacientes desarrollaran afectaciones extraglandulares y hasta un 10%, un linfoma.

Para valorar la evolución de la enfermedad existen dos tipos de herramientas; las subjetivas, basadas en escalas-cuestionarios que los pacientes rellenan [principalmente el EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)]. Las herramientas objetivas engloban los test de función lacrimal, los de función salival y la biopsia de



glándula salival menor, entre otros. Adicionalmente existe la escala EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).

Actualmente, el tratamiento del SS se basa en los corticoides y otros fármacos inmunosupresores. Algunas de las herramientas para evaluar el SS se han utilizado como variables de desenlace en ensayos clínicos para aumentar el arsenal terapéutico.

Cabe destacar que la inmensa mayoría de ensayos clínicos en SS no han demostrado eficacia frente a placebo. Los fármacos que han fracasado han sido: los anti-TNF (Infliximab y Etanercept), un anti-CTLA4 (Abatacept), un anti-receptor de la IL-6 (Tocilizumab) y el anti-CD20 (Rituximab) aunque en un subgrupo con afectación del sistema nervioso periférico asociada a vasculitis crioglobulinémica demostró eficacia (3–11). Adicionalmente, un anti-BAFF (Belimumab) también fracasó aunque en un estudio, la combinación de Rituximab y Belimumab consiguió deplecionar mejor los linfocitos B en la glándula salival que ambos fármacos por separado (12,13). Finalmente, un anti-receptor de BAFF con capacidad citotóxica mediada por anticuerpos (Ianalumab) y un anti-CD40 (Iscalimab), arrojaron algo de esperanza al demostrar diferencias en ESSDAI pero no en ESSPRI (14,15).

Algunas de las razones de estos fracasos podrían ser que las dianas no son relevantes en SS o no quedan adecuadamente inhibidas. A parte, si el daño orgánico y/o glandular está establecido y es irreversible habría que replantear el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos. Finalmente, las escalas o desenlaces utilizados puede que sean defectuosos. En ese sentido se ha desarrollado la escala CRESS que aúna datos subjetivos y datos objetivos en una misma escala (16). Utilizando el CRESS, los ensayos con Rituximab y Abatacept hubieran mostrado resultados estadísticamente significativos.

En conclusión, el tratamiento inmunosupresor convencional sigue siendo la primera línea de tratamiento del SS aunque disponemos de algunos biológicos (Rituximab, Belimumab y Abatacept) para afectaciones extraglandulares concretas. Ianalumab e Iscalimab son dos fármacos prometedores. Hay que ver el desempeño de la escala CRESS pero está claro que hay que seguir buscando nuevas dianas terapéuticas en SS con el uso de las ómicas.

Afectación del sistema nervioso central: síndrome de Sjögren vs esclerosis múltiple

Manuel Ramos Casals (*Medicina Interna, Hospital Clinic Barcelona*)

La afectación del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren (SS) se presenta en torno a un 2% de los casos. La frecuencia de esclerosis múltiple (EM) en pacientes con SS sería en torno a un 1,3%. Por otro lado, la frecuencia de SS en pacientes diagnosticados de EM sería en torno al 2,6%, que aunque pueda padecer baja, es hasta diez veces superior a la de la población general. El reto en la práctica clínica actual sería distinguir la etiología de las lesiones desmielinizantes que se pueden presentar en pacientes con síndrome de Sjögren.

La etiología mayoritaria de estas lesiones los pacientes con SS sería vascular en más del 80% de los casos. La presencia de las mismas se asociaría mayoritariamente a factores de riesgo cardiovascular y a edad avanzada. En el caso de presentarse lesiones inflamatorias en el SNC de pacientes con SS primario se recomienda también el estudio de biopsia de glándulas salivales en pacientes Ro/La/Ro 52 negativos.

Pero lo principal, sería la valoración multidisciplinar de neurólogos y neuroradiólogos expertos, para poder distinguir las lesiones desmielinizantes causadas por EM de las lesiones de sustancia blanca presentes en los pacientes con SS sin EM asociada. Sin olvidar que la principal causa de lesiones inflamatorias del SNC en un paciente con SS primario es la coexistencia con una EM. Esto permite facilitar el diagnóstico y posibilita ofrecer un abordaje terapéutico óptimo en los pacientes con SS y afectación de sistema nervioso central.



VASCULITIS

Marcadores de actividad en vasculitis de gran vaso. El papel de la clínica y la imagen

María Cinta Cid Xutglá (Reumatología, Hospital Clinic Barcelona)

Las vasculitis de gran vaso, la arteritis de células gigantes y enfermedad de Takayasu, se monitorizan mediante el seguimiento de las manifestaciones clínicas, por la determinación de factores de inflamación (PCR, VSG) y por imagen, dándole a cada una su importancia correspondiente.

En diferentes estudios se ha visto que la valoración clínica no es suficiente para detectar afectaciones de grandes vasos que podrían reducir la esperanza de vida de pacientes, ya que pueden tener afectaciones no detectables clínicamente como la dilatación aortica o la persistencia de inflamación tras intervenciones quirúrgicas. En cuanto a los reactantes de fase aguda, aunque son buenos indicadores de inflamación, en un 21% de las recaídas controladas cursan con valores normales y en pacientes tratados con tocilizumab la PCR se reduce independientemente de la actividad de la enfermedad. El estudio por imagen por su lado, nos aporta información adicional para el diagnóstico, estudio de la extensión, medida de la actividad y daño y la posibilidad de realizar intervenciones endovasculares con seguridad.

Con esto llegamos a la conclusión que la evaluación clínica, los reactantes de fase aguda y la imagen aportan información útil y complementaria para un buen diagnóstico y seguimiento del curso de la enfermedad. Aunque es necesaria la investigación de nuevos biomarcadores serológicos y el desarrollo de técnicas de imagen más precisas.

Arteritis de células gigantes. Más allá de los glucocorticoides

Javier Narváez García (Reumatología, Hospital Universitario Bellvitge)

Javier Narváez abordó el tema de los tratamientos alternativos a los glucocorticoides en la Arteritis de Células Gigantes (ACG). Comenzó la ponencia comentando que el uso de glucocorticoides, aunque previene la aparición de complicaciones isquémicas, presenta una eficacia limitada cuando se ha establecido la pérdida de visión y no reduce la duración de la enfermedad, además de producir efectos adversos en un alto porcentaje de casos. Como alternativas a los glucocorticoides, el ponente destacó el uso de Metotrexato que ha demostrado reducir el riesgo de recaídas, la probabilidad de remisión y la dosis acumulada de esteroides, aunque se logra un ahorro modesto de glucocorticoides. El tratamiento de la ACG con Tocilizumab, según explicó Narváez, aporta un mayor porcentaje de remisión mantenida y una disminución de las recaídas pero no cubre la remisión clínica sostenida. Es por eso que el ponente destacó la necesidad de abordar la enfermedad por medio de nuevas dianas terapéuticas prometedoras como Ustekinumab (anti-IL-12 y anti-IL-23), Secukinumab (IgG1K anti-IL-17A), Mavrilimumab (IgG4 anti-GM-CSF) o Baricitinib (inhibidor de JAK-1 y JAK-2), entre otros. Actualmente, estos tratamientos se encuentran en fase de ensayos clínicos pero algunos ya muestran casos de resolución completa o aumento de la remisión sostenida. Por último, el Narváez recordó que, aun así, los glucocorticoides siguen siendo imprescindibles para el tratamiento de la ACG, con Tocilizumab como adyuvante y Metotrexato o Abatacept como alternativas, y que los nuevos tratamientos mencionados podrían cubrir las necesidades pendientes en el tratamiento de esta enfermedad.

Tratamiento de la vasculitis ANCA+ con afectación renal

Eva Rodríguez García (Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona)

La ponente empezó realizando una introducción de las vasculitis asociadas a ANCA, los diferentes tipos y formas de afectación presentando las distintas lesiones histológicas. Introdujo también la última actualización de las guías KDIGO para el tratamiento de las vasculitis en las que se diferencia una primera fase de inducción de la remisión y una segunda fase de mantenimiento.



Empezando con el tratamiento de inducción, presentó los datos de dos ensayos en los que se comparaba la efectividad de rituximab frente a ciclofosfamida. Así mismo, expuso los fallos de ambos estudios. Se resumieron las indicaciones de las guías KDIGO, las cuales muestran preferencia por rituximab salvo en casos de formas graves de vasculitis renal. Se presentó también la opción de realizar plasmaféresis en formas graves y las controversias del estudio realizado.

La ponente continuó exponiendo el tratamiento de mantenimiento, en el que se presenta la azatriopina como *standard of care* y se compara en diversos estudios con el uso de rituximab. También se presenta como opción la retirada de inmunosupresión (*tapering*) tras un determinado periodo de tiempo. La ponente nos presenta la controversia y discrepancias entre las distintas guías.

Como última parte de la charla, la ponente nos presentó el uso de los glucocorticoides en la vasculitis asociada a ANCA. Se presentan estudios que comparan las dosis utilizadas históricamente y dosis reducidas y también introduce al Avacopan (inhibidor C5a) como nueva opción terapéutica.

Como conclusión se insistió en la necesidad de un tratamiento individualizado con niveles de esteroides disminuidos.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Autoanticuerpos en miopatías inflamatorias: claves en la interpretación de informes

María José Martínez Becerra (Inmunología, Fundación Jiménez Díaz)

La determinación de autoanticuerpos es clave en el diagnóstico de miopatías inflamatorias. ACR EULAR publicó criterios para clasificar las miopatías como posibles, probables o definitivas. Realmente esto es una utopía en autoinmunidad porque no existe un estándar certificado. La prevalencia de anticuerpos en miopatías es en torno a un 60% o superior.

Ante una sospecha siempre hay que aportar datos clínicos, el estudio de ANA por IFI es insuficiente para estos anticuerpos no solo por la limitada sensibilidad (por ejemplo, para Jo-1), sino porque existen patrones variables en el mismo anticuerpo de manera que se pueden observar o no.

Hep-2 y el triple tejido de rata pueden ayudar a definir el diagnóstico de miopatía dando lugar a un patrón citoplasmático. Por ejemplo, los pacientes con anti-HMGCoA reductasa muestran el patrón de HALIP, aunque puede aparecer en otros pacientes. Algunos anticuerpos se ven en patrones citoplasmáticos y otros no se ven, por lo que un negativo no puede descartar una miopatía.

La inmunoprecipitación utiliza anticuerpos nativos pero presenta limitaciones como su disponibilidad. Lo que hace es comparar el patrón de banda, pero en el grupo de las dermatomiositis para resolver las bandas hay que acudir a otras técnicas. Por ello, el inmunoblot ha permitido el acceso generalizado a estos marcadores. Entre sus limitaciones se encuentra que los antígenos no siempre funcionan bien, bien por contaminación o porque no limitan bien la estructura que reconoce el anticuerpo.

Por último, se comenta que TIF1^γ marca el pronóstico de sufrir un cáncer. Es un parámetro crítico y tiene repercusiones en el paciente, pero no se obtienen falsos negativos en muchos laboratorios. En cambio, Mi2 se reportaba positivo en todos los laboratorios pero si se fraccionaba en α y β había resultados positivos, dudosos o negativos. Por tanto, hay limitaciones de sensibilidad y también de especificidad.

Como conclusión está pendiente de confirmar el contexto clínico en que se deben pedir estas determinaciones, pero se deberá armonizar el informe y aclarar qué autoantígenos se han incluido.



Síndrome anti-MDA5

María Jesús Rodríguez Nieto (Neumología, Fundación Jiménez Díaz)

La ponencia se centró en el Síndrome anti-MAD5, dentro del manejo de las miositis inflamatorias (conjunto de enfermedades autoinmunes muy heterogéneas con un 30% de pacientes con patología intersticial, especialmente neumonitis). El Síndrome anti-MAD5 es una enfermedad rara (prevalencia de 2-5% de las miositis inflamatorias idiopáticas en Europa) con una clínica marcada por la amiotropía, vasculopatía cutánea (afectación cutánea progresiva) y EPID-RP (enfermedad pulmonar intersticial difusa de rápida progresión), pudiendo ir acompañada por otros rasgos clínicos, tales como: dermatomiositis, afectación articular, fiebre...

La patogénesis de la enfermedad subyace en la función de la molécula MAD5 a nivel celular, donde se encarga de la detección de ARNs virales en el citoplasma. La etiología, por su parte, se relaciona con clusters geográficos, brotes estacionales y etnia. Esta información previa se ha visto contrastada y complementada con estudios recientes, en los que se detalla la clínica de la enfermedad: 67% mujeres, afectación cutánea y pulmonar, más de un 50% desarrollan miositis y artritis y un 17% mortalidad. Este último dato, el más importante, se asocia a un fenotipo EPID-RP con complicaciones como neumomediastino y Síndrome de activación macrofágica, con mal pronóstico. Para atajar esta situación, se emplean biomarcadores (anti-MAD5, ferritina o LDH) y se plantea una triple terapia que consiste en el empleo simultáneo de CS, anticalcineurínicos y ciclofosfamida.

Actualización en el tratamiento de las miopatías inflamatorias

Albert Selva O'Callaghan (Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron)

Selva puso de manifiesto varias cuestiones importantes en el manejo de las miopatías inflamatorias, sobre todo en el uso de inmunosupresores y alternativas a estos. Existen varias líneas de tratamiento en la que los corticoides se combinan con diversos tratamientos inmunosupresores y biológicos, además inmunoglobulinas intravenosas según la evolución del paciente. Aparte se señala la importancia de la actividad física y la rehabilitación, así como la radiación ultravioleta en la modificación de la enfermedad. La pauta de tratamiento dependerá de las manifestaciones que presenten los pacientes como, artritis, principalmente miositis o sufran enfermedad pulmonar intersticial (EPI). En los casos de cáncer asociado, sobre todo habrá que llevar a cabo un manejo multidisciplinar del paciente, teniendo en cuenta las interacciones entre fármacos y el beneficio de la inmunosupresión. También comento los casos crecientes secundarios al tratamiento con inhibidores PD-1 and PD-L1. Finalmente, nos hablo de escenarios de mayor severidad, como el desarrollo de disfagia o incluso fallo ventilatorio, en los que alternativas como la toxina botulínica o la infusión de inmunoglobulinas son muy útiles. Hay otros casos que presentan EPI rápidamente progresiva con MDA5+, en los que habrá que seguir estrechamente al paciente, vigilando la función pulmonar y rapidez del deterioro, si presentan gran deterioro, será necesario el tratamiento con glucocorticoides combinado con ciclosporina o tacrolimus, llegando incluso al trasplante pulmonar si no funcionan las combinaciones con biológicos. Finalmente, concluyo la necesidad de adaptar los tratamientos según el tipo de afectación.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Manifestaciones cutáneas de la esclerosis sistémica

Eva Chavarría Mur (Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid)

Chavarría explicó las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia. La esclerodermia es una enfermedad autoinmune crónica rara que afecta mayormente a mujeres y se presenta con una tríada de disregulación inmune, vasculopatía con daño endotelial y fibrosis por activación de los fibroblastos. Se reconocen tres tipos de esclerodermia según el tipo y la extensión de la afectación cutánea y los auto-anticuerpos específicos



presentes. El primer tipo sería la esclerodermia localizada o morfea, que no suele ir asociada a anticuerpos ni, en general, a afectación sistémica. Existen hasta seis tipos de morfea: limitada, ampollosa, generalizada, lineal, profunda y mixta. En general se trata de lesiones hiper o hipopigmentadas, en ocasiones con reflejo perlado. En segundo lugar se reconocen los síndromes esclerodermiformes, que engloba múltiples entidades que presentan esclerodermia pero suele respetar manos y pies. El último tipo es la esclerosis sistémica (SSc), dividida en limitada y difusa. En la limitada la afectación es en extremidades, de inicio distal y asocia anticuerpos anti-centrómero, mientras que en la difusa la afectación cutánea es global y se asocia a otros anticuerpos, como los anti-RNA-pol-III. Ambas suelen presentar telangiectasias, prurito o fenómeno de Raynaud, que suele ser la primera manifestación clínica. También pueden asociarse a calcinosis cutis o acrosíndromes como la perniosis. En todas ellas, la capilaroscopia es una herramienta clave para el diagnóstico ya que muestra capilares aberrantes o tortuosos y hemorragias como signos de la afectación vascular. El tratamiento dependerá de la severidad de la afectación, empezando por ultravioleta y siguiendo con inmunosupresores clásicos y finalmente Rituximab.

Detección y manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en esclerodermia

Myriam Aburto Barrenechea (Neumología, Hospital Universitario de Galdácano)

La prevalencia de EPID en pacientes con esclerodermia es muy alta, y diferente según el tipo de esclerodermia y del tipo de anticuerpos presentes. La mayoría de los factores asociados a mayor mortalidad no son modificables (raza, sexo...) por lo que el diagnóstico precoz es fundamental.

Para el diagnóstico de la EPID el *gold-standard* es el TACAR, sin contraste. Dentro de los pacientes con esclerodermia el patrón más común es de NINE y dentro de este el patrón fibrótico. Para evaluar la función pulmonar es fundamental el walking test siendo importante no solo cuánto son capaces de andar sino como desaturan durante la prueba.

En el seguimiento, primero debemos separar los pacientes con esclerodermia sin EPID y con EPID. En estos últimos es fundamental valorar la progresión de esta afectación ya que un alto porcentaje de pacientes evolucionan desfavorablemente en pocos años. A la hora de valorar esta progresión es necesario evaluar la afectación gastrointestinal.

En cuanto al tratamiento, es necesaria la discusión multidisciplinar de estos pacientes, así como insistir en el abandono del hábito tabáquico y la vacunación antigripal y antineumocócica para la prevención de infecciones.

En pacientes sin EPID es imprescindible el seguimiento estrecho durante los 5 primeros años, por mayor riesgo de progresión, con auscultación y pruebas funcionales.

Tratamiento de la afectación precoz

Iván Castellví Barranco (Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)

La esclerosis sistémica (ES) es la enfermedad autoinmune sistémica (EAS) con mayor morbi-mortalidad, incluso mayor a muchos cánceres. Su presentación clínica es heterogénea entre los diferentes pacientes y estas afectaciones clínicas, cuando son detectadas, muestran un daño orgánico ya establecido e irreversible. En los últimos años el centro del debate ha estado más en cómo tratar a los pacientes que en cuándo tratarlos. Por tanto, la identificación de estas afectaciones de la forma más precoz posible configura a día de hoy, la mejor, aunque no la ideal, ventana terapéutica de la que disponemos.

Se cree que el desencadenante de la patogenia de la ES es una lesión microvascular y una de las primeras y más frecuentes afectaciones clínicas es el Fenómeno de Raynaud (FR). Lo ideal sería detectar al paciente antes de la aparición del FR pero actualmente no existen biomarcadores que lo permitan. Además, cuando el FR ha acompañado durante mucho tiempo al paciente o en la consulta no se interroga específicamente, puede ser menospreciado, retardando su estudio. Se ha descrito en varios estudios que el valor predictivo positivo para el



diagnóstico de ES es entorno al 80% a los 5 años, si tenemos en cuenta el FR, una capilaroscopia patológica y la presencia de autoanticuerpos asociados a ES. Si además valoramos el edema de manos, este VPP aumenta hasta el 94% (17–19).

Aunque tenemos evidencia que un tratamiento en las formas precoces de ES puede reducir el riesgo de aparición de complicaciones y/o evolución de la enfermedad (20,21), siempre deberemos valorar el riesgo-beneficio de los tratamientos inmunosupresores. Más allá de valorar el riesgo-beneficio de un tratamiento sistémico en formas precoces de ES, es de vital importancia el cribado adecuado, el seguimiento estrecho y el tratamiento agresivo de las afectaciones clínicas que lo requieran, siendo las que provocan más mortalidad la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar.

En definitiva, hay que ser conscientes que para poder tratar a las formas precoces de ES, aún sabiendo que actualmente es una tarea difícil, primero hay que identificarlas y, aunque el abordaje inmunosupresor puede ser beneficioso, hay que prestar mucha atención a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de cada paciente.

INMUNOTERAPIA

Inhibidores de JAK en las enfermedades autoinmunes sistémicas: evidencia actual

Ricardo Blanco Alonso (Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

El uso de los inhibidores de JAK en las enfermedades autoinmunes sistémicas está aumentando tremendamente, estando aprobado ya en patologías como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y dermatitis atópica; y en estudio en algunas como las que se desarrollan a continuación.

En cuanto a su utilidad en la patología ocular inflamatoria (casos de uveítis, escleritis y queratitis ulcerativa periférica (PUK)) el uso de los inhibidores de JAK (especialmente baricitinib y tofacitinib) se propondría cuando ha fracasado la terapia inicial con inmunosupresores habituales y con fármacos biológicos.

En enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis, destacaría en su patogenia el papel de los linfocitos Th1 con la consiguiente liberación de las citoquinas mediadas por JAK. Por ello, se han realizado estudios probando la eficacia de tofacitinib en casos refractarios, con mejoría cutánea, pulmonar y ocular.

Asimismo, los JAK-inhibidores podrían llegar a ser de mucha importancia como alternativa terapéutica en el grupo de las conectivopatías y vasculitis. Hay resultados prometedores con baricitinib en pacientes con dermatomiositis. En el tratamiento del lupus eritematoso sistémico el baricitinib no habría demostrado ser superior a placebo en fase III, pero hay estudios en marcha con deucravacitinib (inhibidor de TYK2) iniciando la fase II. Hay buenos resultados en casos clínicos aislados de Behçet con tofacitinib. En las manifestaciones extracraneales de la arteritis de células gigantes los estudios realizados con baricitinib están teniendo también buenos resultados hasta el momento, encontrando también estudios en marcha con upadacitinib.

Uso de IGIV en las enfermedades inmunomediadas

Sara María Calleja Antolín (Inmunología, Complejo Asistencial Universitario León)

Las inmunoglobulinas son componentes del sistema inmunológico adaptativo con función de reconocimiento antigénico por parte de la fracción Fab y señalización por parte de la fracción Fc.

Por su función de protección e inmunomodulación, en los pacientes con inmunodeficiencias con respuesta inmunológica limitada, pueden ser usadas como sustitutivo, suministrando inmunoglobulinas purificadas de hemoderivados. La administración se puede hacer de tres maneras, vía intravenosa, subcutánea no facilitada y subcutánea facilitada. En el caso de la administración intravenosa, el incremento de las inmunoglobulinas



en más rápido (pico) que en el caso de las subcutáneas que el incremento es más lento, pero se mantiene más a lo largo del tiempo. Además de como sustitutivo las inmunoglobulinas también se usan como inmunomoduladores en casos de autoinmunidad e inflamación, aunque en el 20-60% de los casos fuera de indicación, pero con gran diversidad de datos sobre su evidencia.

Por su uso tan extensivo y debido a que es un producto hemoderivado su disponibilidad está limitada a la donación, que en los tiempos que corren se ha visto drásticamente disminuida. Esto hace que haya que priorizar su uso y emplearlas mayoritariamente en pacientes que no tienen otra opción como son los pacientes con inmunodeficiencias.

Plasmaféresis en enfermedades autoinmunes sistémicas

Ana Isabel Ávila Bernabéu (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia)

Ana Ávila se encargó de presentar el uso de la plasmaféresis en las enfermedades autoinmunes sistémicas. El recambio plasmático se utiliza para eliminar partículas de alto peso molecular que intervienen en la respuesta inmune patológica como los autoanticuerpos, los inmunocomplejos o las citocinas proinflamatorias. La ponente explicó las dos técnicas que se usan actualmente para llevar a cabo la plasmaféresis (la centrifugación y la filtración) y enumeró los pros y contras de ambas. Tal y como explicó, en las enfermedades autoinmunes sistémicas, la plasmaféresis es el tratamiento de primera línea en la enfermedad por anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular) que no requiere diálisis o con hemorragia alveolar difusa así como en el Síndrome antifosfolipídico catastrófico. Ávila remarcó que en el caso de otras patologías autoinmunes como LES, Crioglobulinemia, Polimiositis/Dermatomiositis o Esclerosis sistémica, el uso del recambio plasmático como tratamiento queda limitado a la afección grave refractaria o a determinados subgrupos; por ejemplo, neurolupus grave refractario al tratamiento convencional. Además, la ponente comentó que no está demostrada la eficacia del uso de recambio plasmático en la microangiopatía trombótica secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas. Por último, en el caso de las vasculitis asociadas a ANCA, Ávila planteó el debate aún por resolver que genera el tratamiento con plasmaféresis de este grupo de enfermedades y que actualmente se recomienda en el caso de presentar hemorragia alveolar difusa grave además de unos niveles de Creatinina superiores a un valor concreto (5.8 mg/ dl).

Daño orgánico y mortalidad

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa (Reumatología, Hospital Universitario Tenerife)

La ponencia comenzó introduciendo unos conceptos básicos para explicar en qué consiste el daño orgánico en el lupus eritematoso sistémico y los instrumentos existentes para medir el mismo (índice de daño SLICC/ACR). También se presentó el registro RELESSER, el cual evalúa la prevalencia y distribución de este daño en España.

Se continuó exponiendo distintos estudios sobre la relación entre el daño y la mortalidad, el acúmulo del daño y datos que demuestran una mayor tasa de crecimiento del daño durante los primeros años tras el diagnóstico. Tras estos, se profundizó en qué tipo de daño era el más asociado a la mortalidad, destacando el daño renal como el principal predictor de la misma y el daño cardiovascular.

La última parte de la charla se centró en las medidas para prevenir el daño orgánico insistiendo en la necesidad de medición del mismo. Como principios generales se habla de un diagnóstico precoz, así como de objetivos terapéuticos para alcanzar la remisión de la enfermedad o una baja actividad de la misma y el control rápido y sostenido de esta actividad. Como medidas más específicas se presentan tratamientos de prevención del daño renal y control de la proteinuria así como el control de los factores de riesgo cardiovasculares, no estando estos últimos tan bien definidos como los relacionados con la renoprotección.



Uso de glucocorticoides en lupus eritematoso sistémico

Guillermo Ruiz Irastorza (*Medicina Interna, Hospital Universitario de Cruces*)

Ha habido un intento de tratar de aclarar cuál es la dosis óptima de glucocorticoides en enfermedades autoinmunes. Los corticoides funcionan por una vía genómica, es decir, cuando entra a la célula ejerce un efecto que se dedica a reprimir un número de genes proinflamatorios. De forma paralela también se activan efectos hormonales (vía no genómica). Cuando se pasan 100 mg/día se activarían los efectos no genómicos. Es importante controlar el daño, tratando de activar los efectos no genómicos e inhibir los genómicos.

Hay muchos artículos que relacionan el uso de glucocorticoides con daño en pacientes con lupus, generando osteonecrosis, osteoporosis y daño cardiovascular.

Por el contrario, la evidencia dice que la activación de la vía no genómica no aumenta el daño. Se sabe que las dosis bajas probablemente funcionan, por ejemplo en vasculitis, y que los corticoides en general se pueden suspender, si bien en torno a un 20% de los pacientes con corticoides que se les suspende tendrá un brote grave.

Las nuevas guías dejan claro que el lupus tiene un tratamiento específico de la enfermedad que es la hidroxicloroquina, dosis por encima de 5mg/d deben ser evitadas para no generar daño y habría que utilizar pulsos para llegar a estas dosis. Hay que bajar las dosis de corticoides, vaya bien o no la enfermedad.

En conclusión, Ruiz Irastorza recomienda dosis bajas de mantenimiento y dosis altas por pulsos para mantener la remisión.

Relación de autores del artículo:

Javier Raboso Gallego

Ildefonso Sanchez Cerrillo

Teresa Franco Leyva

Yesenia Jiménez de las Pozas

Albert Pérez Isidro

Ana Garcia-Soidan González

Iria Arrese Muñoz

Elionor Lynton Pons

Carmen Morales García

Mónica Renuncio García

