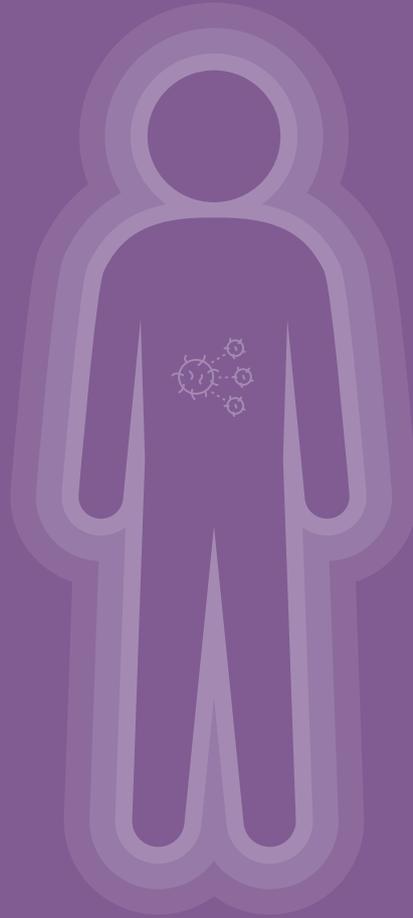




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



# ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REVISTA OFICIAL DE LA CÁTEDRA UB-GSK  
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Vol. 1, Núm 3, enero de 2024

DIRECTOR:

**Dr. Ricard Cervera**

Director de la Càtedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes de la Universitat de Barcelona  
Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona

© de la edición 2023



© de los contenidos: los autores

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

**Código:** NX-ES-LPU-JRNA-240001 (V1) 01/2024.

Esta revista ha sido distribuida con el apoyo de





# Índice

5 **Presentación**  
Ricard Cervera Segura

19 **Caso clínico**  
**Síndrome antifosfolipídico**  
**catastrófico**  
Andrea Vendola, Olga Araújo, Ricard Cervera

27 **Comentarios**  
**bibliográficos**  
Gema M. Lledó Ibáñez

31 **Próximos eventos**

7 **Revisión**  
**Síndrome antifosfolipídico**  
**catastrófico**  
Ana Ponce, Ignacio Rodríguez-Pintó,  
Gerard Espinosa, Ricard Cervera

23 **Caso clínico**  
**Uso precoz de belimumab**  
**en el lupus eritematoso**  
**sistémico**  
María Cecilia Garbarino,  
Olga Araújo, Ricard Cervera

30 **Fototeca**

## Equipo de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes



**Dr. Ricard Cervera Segura**  
(director)



**Dr. Gerard Espinosa**  
**Garriga**



**Dr. José Hernández**  
**Rodríguez**



**Dr. Manuel Ramos Casals**



**Dra. Maria Cinta Cid**  
**Xutglà**



**Dra. Georgina Espígol**  
**Frigolé**



**Dr. Sergio Prieto González**



**Dra. Gema M. Lledó**  
**Ibáñez**



**Dra. Olga Araújo Loperena**



**Dr. Ignasi Rodríguez-**  
**Pintó**



**Dra. Verónica Gómez**  
**Caverzaschi**

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

## Comité editorial

**Dr. Ricard Cervera Segura (director)**

Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.  
Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona.

**Dra. Olga Araújo Loperena**

Coordinadora de la sección de 'Casos clínicos'.  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

**Dra. Gema M. Lledó Ibáñez**

Coordinadora de la sección de 'Comentarios bibliográficos'.  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.



# Presentación

Bienvenidos a este tercer número de **Enfermedades Autoinmunes**, la **revista oficial de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes**<sup>1</sup>.

Esta cátedra temática, promovida por la Universidad de Barcelona (UB) y el laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline (GSK), tiene como objetivo fundamental fomentar la docencia, la investigación y la difusión de los conocimientos en el campo de las enfermedades autoinmunes y, con esta finalidad, promueve e impulsa las actividades universitarias que llevan a cabo los miembros del **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**, centro de referencia en enfermedades autoinmunes sistémicas, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias en el ámbito catalán (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), el español (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) y el europeo (miembro de las European Reference Networks –ERN– ReCONNET y RITA). La revista **Enfermedades Autoinmunes** pretende ser un medio de difusión de estas actividades, tiene una periodicidad bianual y, mediante un formato híbrido (electrónico y en papel), incluye una actualización sobre una entidad objeto de estudio de nuestros equipos de investigación, además de casos clínicos, comentarios bibliográficos y noticias relacionadas con las actividades de la cátedra.

El **tema central** de este tercer número está dedicado al **síndrome antifosfolípídico catastrófico**, la variante más grave, aunque afortunadamente poco frecuente, de este síndrome. La creación de un registro internacional (CAPS Registry), que actualmente incluye información de cerca de 1.000 pacientes, ha sido crucial para conocer las características clínicas y de laboratorio de esta entidad, así como validar sus criterios clasificatorios y conocer su mejor tratamiento. El **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona** ha coordinado desde su creación este registro y ello también ha permitido desarrollar una línea de investigación que ha generado casi un centenar de artículos científicos y diversas tesis doctorales.

Para complementar este artículo de revisión, uno de los **casos clínicos** descritos en este número ilustra un episodio de síndrome antifosfolípídico catastrófico en una paciente seguida en el **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**. También se describe el caso de otra paciente con lupus eritematoso sistémico tratada precozmente con belimumab para intentar evitar la progresión del daño crónico.

Los **comentarios bibliográficos** revisan cuatro artículos originales de investigación publicados el año pasado por los miembros de los equipos de investigación de este servicio: un nuevo estudio basado en los datos del CAPS Registry, en esta ocasión analizando las características de la afectación pulmonar del síndrome antifosfolípídico catastrófico (Ponce A, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2023); los nuevos criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípídico elaborados por un consorcio promovido por la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) y el American College of Rheumatologists (ACR), con participación directa de miembros de este servicio (Barbhaiya M, et al. (Cervera R). *Arthritis Rheumatol.* 2023); las nuevas recomendaciones de la EULAR para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, donde se remarca la necesidad de utilizar los corticoides “cuanto menos mejor” y las terapias biológicas “más precozmente” (Fanouriakis A, et al. (Cervera R). *Ann Rheum Dis.* 2023); y la descripción de una serie de 30 pacientes diagnosticados de síndrome VEXAS (*vacuoles, E1-enzyme, X linked, autoinflammatory and somatic syndrome*), que constituye una de las cohortes más amplias publicadas hasta la actualidad de esta entidad de reciente descripción (Mascaró JM, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023).

La revista se complementa con **imágenes** de las actividades recientes de la cátedra y el anuncio de los **próximos eventos**. Esperamos que este tercer número de **Enfermedades Autoinmunes** sea de vuestro agrado.

**Ricard Cervera Segura.** Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmune

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoinmunes>.

# Presentació/Presentation

Benvinguts a aquest tercer número de **Enfermedades Autoimmunes**, la revista oficial de la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes**<sup>1</sup>.

Aquesta càtedra temàtica, promoguda per la Universitat de Barcelona (UB) i el laboratori farmacèutic GlaxoSmithKline (GSK), té com a objectiu fonamental fomentar la docència, la investigació i la difusió dels coneixements en el camp de les malalties autoimmunes i, amb aquesta finalitat, promou i impulsa les activitats universitàries que duen a terme els membres del **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**, centre de referència en malalties autoimmunes sistèmiques, vasculitis i malalties autoinflamatòries a l'àmbit català (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), l'espanyol (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) i l'europeu (membre de les European Reference Networks –ERN– ReCONNET i RITA). La revista **Enfermedades Autoimmunes** pretén ser un mitjà de difusió d'aquestes activitats, té una periodicitat bianual i mitjançant un format híbrid (electrònic i en paper) inclou una actualització sobre una entitat objecte d'estudi dels nostres equips de recerca, a més de casos clínics, comentaris bibliogràfics i notícies relacionades amb les activitats de la càtedra.

El **tema central** d'aquest tercer número està dedicat a la **síndrome antifosfolípida catastròfica**, la variant més greu, encara que afortunadament poc freqüent, d'aquesta síndrome. La creació d'un registre internacional (CAPS Registry), que actualment inclou informació de prop de 1.000 pacients, ha estat crucial per a conèixer les característiques clíniques i de laboratori d'aquesta entitat, així com validar-ne els criteris classificatoris i conèixer el millor tractament. El **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona** ha coordinat des de la creació aquest registre i això també ha permès desenvolupar una línia de recerca que ha generat gairebé un centenar d'articles científics i diverses tesis doctorals.

Per complementar aquest article de revisió, un dels **casos clínics** descrits en aquest número il·lustra un episodi de síndrome antifosfolípida catastròfica en una pacient seguida al **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**. També es descriu el cas d'una altra pacient amb lupus eritematosós sistèmic tractada precoçment amb belimumab per a intentar evitar la progressió del dany crònic.

Els comentaris bibliogràfics revisen quatre articles originals de recerca publicats l'any passat pels membres dels equips de recerca d'aquest servei: un nou estudi basat en les dades del CAPS Registry, en aquesta ocasió analitzant les característiques de l'afectació pulmonar de la síndrome antifosfolípida catastròfica (Ponce A, *et al.* Semin Arthritis Rheum. 2023); els nous criteris classificatoris de la síndrome antifosfolípida elaborats per un consorci promogut per European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) i American College of Rheumatologists (ACR), amb la participació directa de membres d'aquest servei (Barbhaiya M, *et al.* (Cervera R). Arthritis Rheumatol. 2023); les noves recomanacions EULAR per al tractament del lupus eritematosós sistèmic, on es remarca la necessitat d'utilitzar els corticoides "com menys millor" i les teràpies biològiques "més precoçment" (Fanouriakis A, *et al.* (Cervera R). Ann Rheum Dis. 2023); i la descripció d'una sèrie de 30 pacients diagnosticats de síndrome VEXAS (*vacuoles, E1-enzyme, X linked, autoinflammatory and somatic syndrome*), que constitueix una de les cohorts més àmplies publicades fins a l'actualitat d'aquesta entitat de descripció recent (Mascaró JM, *et al.* Ann Rheum Dis. 2023).

La revista es complementa amb **imatges** de les activitats recents de la càtedra i l'anunci dels **propers esdeveniments**. Esperem que aquest tercer número de **Enfermedades Autoimmunes** sigui del vostre gust.

**Ricard Cervera Segura**

Director de la Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes

Welcome to this third issue of **Enfermedades Autoimmunes**, the official journal of the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases**<sup>1</sup>.

This thematic chair, promoted by the University of Barcelona (UB) and the pharmaceutical laboratory GlaxoSmithKline (GSK), has as its fundamental objective to promote teaching, research and the dissemination of knowledge in the field of autoimmune diseases and, with this purpose, promotes and drives the university activities carried out by members of the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic of Barcelona**, a reference center for systemic autoimmune diseases, vasculitis and autoinflammatory diseases in the Catalan area (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), the Spanish (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) and the European (member of the European Reference Networks –ERN– ReCONNET and RITA). The journal **Enfermedades Autoimmunes** aims to be a means of disseminating these activities. It is published biannually and through a hybrid format (electronic and paper) includes an update on an entity under study by our research teams, as well as clinical cases, comments bibliographical and news related to the activities of the chair.

The **central topic** of this third issue is dedicated to catastrophic antiphospholipid syndrome, the most serious, although fortunately rare, variant of this syndrome. The creation of an international registry (CAPS Registry), which currently includes information on nearly 1,000 patients, has been crucial to knowing the clinical and laboratory characteristics of this entity, as well as validating its classification criteria and knowing its best treatment. The **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic of Barcelona** has coordinated this registry since its creation, and this has also allowed the development of a line of research that has generated almost a hundred scientific articles and several doctoral theses.

To complement this review article, one of the **clinical cases** described in this issue illustrates an episode of catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient followed up in the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic of Barcelona**. The case of another patient with systemic lupus erythematosus treated early with belimumab to try to prevent the progression of chronic damage is also described.

The **literature reviews** comment on four original research articles published last year by members of the research groups of this department: a new study based on data from the CAPS Registry, on this occasion analyzing the characteristics of the pulmonary involvement of the catastrophic antiphospholipid syndrome (Ponce A, *et al.* Semin Arthritis Rheum. 2023); the new classification criteria for antiphospholipid syndrome developed by a consortium promoted by European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) and American College of Rheumatologists (ACR), with direct participation of members of this department (Barbhaiya M, *et al.* (Cervera R). Arthritis Rheumatol. 2023); the new EULAR recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus, which emphasizes the need to use corticosteroids "the less the better" and the biological therapies "earlier" (Fanouriakis A, *et al.* (Cervera R). Ann Rheum Dis. 2023) and the description of a series of 30 patients diagnosed with VEXAS syndrome (*vacuoles, E1-enzyme, X linked, autoinflammatory and somatic syndrome*), which constitutes one of the largest cohorts published to date of this recently described entity (Mascaró JM, *et al.* Ann Rheum Dis. 2023).

The journal is complemented with **images** of the recent activities of the chair and the announcement of **upcoming events**. We hope that you enjoy reading this third issue of **Enfermedades Autoimmunes**.

**Ricard Cervera Segura**

Director of the UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/ca/catedres/catedra-ub-gsk-de-malalties-autoimmunes>

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/en/cathedra-chairs/ub-gsk-chair-autoimmune-diseases>





# Síndrome antifosfolipídico catastrófico

Ana Ponce<sup>1</sup>, Ignacio Rodríguez-Pintó<sup>2</sup>, Gerard Espinosa<sup>2</sup>, Ricard Cervera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Hospital de Viladecans;

<sup>2</sup> Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic de Barcelona

## Resumen

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el desarrollo de trombosis y complicaciones obstétricas que ocurren en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). El SAF catastrófico es una forma rara de aparición de este síndrome con una alta tasa de mortalidad, caracterizada por manifestaciones trombóticas, que tiene lugar en múltiples órganos simultáneamente o durante un corto periodo de tiempo. Habitualmente, se observa un desencadenante (infección, cirugías, embarazo, parto, aborto, posparto, neoplasias o discontinuación del tratamiento anticoagulante). Generalmente, la triple terapia (anticoagulantes, glucocorticoides, recambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas intravenosas) es la pauta de tratamiento más usada. Estudios recientes enfatizan la eficacia de terapias biológicas como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), anticomplemento (eculizumab), anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab), anti-CD38 (daratumumab), anti-BAFF/BlyS (belimumab) y anti-BTK (zanubrutinib).

## Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un complejo trastorno autoinmune caracterizado por el desarrollo de trombosis recurrentes arteriales, venosas e incluso microtrombosis, y aumento de la morbilidad durante el embarazo en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) presentes en los estudios analíticos persistentemente. Estos incluyen el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (AAC)<sup>(1,2)</sup> y los anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (anti- $\beta$ 2GPI). En

1992, Ronald A. Asherson describió un grupo de pacientes que desarrolla una variante devastadora del SAF en la que varios órganos o sistemas se ven afectados al mismo tiempo, a la cual se denominó SAF catastrófico<sup>(3)</sup>.

La epidemiología del SAF no está del todo bien establecida, pero las últimas estimaciones encuentran una incidencia de 1-2 casos por 100.000 personas por año y una prevalencia de 17-50 casos por 100.000 personas<sup>(4,5)</sup>. El SAF catastrófico es una enfermedad clínica extremadamente rara que afecta a alrededor del 1% (0,4-1,6%) de los pacientes con SAF<sup>(6)</sup>.

## Criterios clasificatorios del síndrome antifosfolipídico

El SAF es la causa más frecuente de trombofilia adquirida. Aunque fue descrito por primera vez en 1983, cuando Graham R. V. Hughes relacionó el desarrollo de trombosis cerebral y abortos en pacientes jóvenes con la detección de AL<sup>(7)</sup>, no fue hasta 1999 cuando los criterios de clasificación se establecieron en Sapporo y posteriormente se modificaron en Sídney en 2016<sup>(6-9)</sup>. Estos criterios carecían de la metodología actualmente utilizada basada en la evidencia científica, por lo que, en los últimos años, se ha llevado a cabo un estricto proceso de elaboración de nuevos criterios clasificatorios, avalado por el American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)<sup>(2)</sup>, que ha culminado con su publicación en 2023 (**Tabla 1**). Estos nuevos criterios clasificatorios establecen 6 dominios clínicos y 2 dominios de laboratorio. Entre los clínicos se encuentran la afectación macrovascular en relación con tromboembolismo venoso,

**Tabla 1. Actualización de 2023 de los criterios clasificatorios según el American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)<sup>(2)</sup>.**

| <b>Criterios de entrada:</b>   |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Al menos un criterio clínico + un anticuerpo antifosfolípido positivo  |   |   |   |
| Si criterios de entrada ausentes, no clasificar como síndrome antifosfolípido  |   |   |   |
| Si presente, aplicar criterios adicionales   |   |   |   |
| <b>Dominios clínicos*</b>  |   | <b>Peso</b>   | <b>Peso</b>   |
| <b>D1. Macrovascular</b><br>(Tromboembolismo venoso –TEV–)   |   |   | <b>D2. Macrovascular</b><br>(Trombosis arterial –TA–) |
| TEV con perfil TEV de alto riesgo  | 1 | TA con perfil cardiovascular de alto riesgo   | 2   |
| TEV sin perfil TEV de alto riesgo  | 3 | TA sin perfil cardiovascular de alto riesgo   | 4   |
| <b>D3. Microvascular</b>   |   | <b>D4. Obstétrico</b>   |   |
| <b>Sospecha de:</b>  | 2 | • ≥ 3 muertes prefetales (antes semana 10 embarazo) y/o fetal temprana (entre la semana 10 y la semana 15,6 días)   | 1   |
| • <i>Livedo racemosa</i> (exploración)   |   | • Muerte fetal (entre semana 16 y 33, 6 días) en ausencia de preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa | 1   |
| • Vasculopatía <i>livedo</i> (exploración)   |   | • Preeclampsia o insuficiencia placentaria severa con/sin muerte fetal  | 3   |
| • Nefropatía relacionada con aPL crónica/aguda (exploración o laboratorio)   |   | • Preeclampsia o insuficiencia placentaria severa con/sin muerte fetal  | 4   |
| • Hemorragia pulmonar (síntomas o imagen)  |   |   |   |
| <b>Diagnóstico establecido de:</b>   | 5 |   |   |
| • Vasculopatía <i>livedo</i> (anatomía patológica)   |   |   |   |
| • Nefropatía relacionada con aPL crónica/aguda (anatomía patológica)   |   |   |   |
| Hemorragia pulmonar (LAB o anatomía patológica)  |   |   |   |
| Enfermedad miocárdica (imagen o anatomía patológica)   |   |   |   |
| Hemorragia adrenal (imagen o anatomía patológica)  |   |   |   |
| <b>D5. Válvulas cardiacas</b>  |   | <b>D6. Hematológicos</b>  |   |
| • Adelgazamiento   | 2 | • Trombocitopenia (< 20-130 × 10 <sup>9</sup> /L)   | 2   |
| • Vegetación   | 4 |   |   |
| <b>Dominios de laboratorio</b>   |   | <b>Peso</b>   | <b>Peso</b>   |
| <b>D7. Test de aPL por ensayo funcional basado en coagulación</b>  |   | <b>D8. Test de aPL por ensayo de fase sólida ELISA (aCL) y/o aβ2GPI ELISA (persistentes)**</b>                      |   |
| • AL positivo (única determinación)  | 1 | • Positivo moderado o alto (IgM aCL o aβ2GPI)   | 1   |
| • AL positivo (persistente)  | 5 | • Positivo moderado (IgG aCL y/o aβ2GPI)  | 4   |
|  |   | • Positivo alto (IgG aCL o aβ2GPI)  | 5   |
|  |   | • Positivo alto (IgG aCL y aβ2GPI)  | 7   |
| AL: anticoagulante lúpico; SAF: síndrome antifosfolípido   |   |   |   |
| <b>Puntuación total:</b> se clasifica como SAF (objetivos de investigación) si existen al menos 3 puntos de los dominios clínicos y 3 de los dominios de laboratorio |   |   |   |
| * Solo puntúa el criterio más alto de cada dominio; ** se consideran positivos moderados 40-79 unidades y positivos altos > 80 unidades ELISA                        |   |   |   |
| 40-79 unidades ELISA= 200-400 unidades inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)/700-2.000 flujo múltiple inmunoensayo (MFI)  |   |   |   |



**Tabla 2. Criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico<sup>(9)</sup>**

**Criterios preliminares para la clasificación del SAF catastrófico**

**SAF catastrófico definitivo. Los 4 criterios han de estar presentes:**

- 1** Evidencia de afectación de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos
- 2** Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana
- 3** Confirmación histopatológica de oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido
- 4** Confirmación por laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina)

**SAF catastrófico probable. Alguno de los siguientes criterios han de estar presentes:**

- a** Los 4 criterios previos, excepto afectación de solo 2 órganos, sistemas y/o tejidos
- b** Los 4 criterios previos, pero ausencia de la confirmación del laboratorio (en al menos 6 semanas) debido a la muerte temprana del paciente, no testeado previamente al episodio probable de SAF catastrófico
- c** Criterios 1, 2 y 4
- d** Criterios 1, 3 y 4, y el desarrollo de un tercer evento entre una semana y un mes después del probable evento de SAF catastrófico, a pesar del tratamiento con anticoagulación

macrovascular en relación con tromboembolismo arterial, afectación microvascular, obstétrica, cardíaca (presencia de engrosamiento o vegetaciones en las válvulas cardíacas) y hematológica (trombocitopenia). Entre los dominios de laboratorio se encuentran la determinación de la presencia de AAF por métodos coagulométricos (AL)<sup>(10,11)</sup> y la presencia de AAF determinados por métodos de fase sólida (ELISA). Estos deben hallarse a títulos moderados-altos y pueden ser tanto AAC como anti- $\beta$ 2GPI. De acuerdo con estos nuevos criterios clasificatorios, los pacientes deben ser clasificados como pacientes con SAF si tienen al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio en 3 años y acumulan al menos 3 puntos de los dominios clínicos y 3 puntos de los dominios de laboratorio.

El SAF también puede ser clasificado como primario o asociado, según su asociación o no a otras enfermedades autoinmunes.

## Criterios clasificatorios de síndrome antifosfolípido catastrófico

Los criterios de clasificación del SAF catastrófico fueron propuestos durante el congreso internacional de AAF que se celebró en Taormina (Sicilia, Italia) en 2002<sup>(12)</sup> (**Tabla 2**) y en ellos se planteaba clasificar como SAF catastrófico definitivo o probable en función de los órganos afectados, los AAF, la anatomía patológica y el tiempo de evolución.

Se distingue del SAF clásico por la intensidad y la extensión del proceso trombótico, puede afectar tanto al sistema vascular venoso como al arterial e involucra a múltiples órganos simultáneamente a través de trombosis microvasculares o la combinación de micro- y macrovasculares. Los pacientes que presentan la variante catastrófica pueden seguir progresando en forma de trombosis recurrente a pesar de una correcta anticoagulación, pero lo que más dificulta el diagnóstico y ensombrece el pronóstico es que muchas

veces el SAF catastrófico es la primera manifestación clínica del SAF.

El European Forum on Antiphospholipid Antibodies, un grupo de estudio dedicado al desarrollo de proyectos multicéntricos sobre el SAF y los AAF, creó un registro internacional de casos de SAF catastrófico, denominado CAPS Registry. Este registro es un repositorio internacional que incluye a todos los pacientes con esta variante de SAF publicados o informados directamente al grupo coordinador del registro, el cual se encuentra en nuestro Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona. Desde la primera descripción del SAF catastrófico, se han recogido más de 800 casos en este registro internacional. El análisis de este registro ha generado el conocimiento que tenemos actualmente sobre las principales características clínicas y de laboratorio, el tratamiento y la evolución de estos pacientes, y también ha permitido el desarrollo y la validación de los criterios de clasificación actualmente vigentes<sup>2,13,14</sup>.

### Fisiopatología del síndrome antifosfolipídico catastrófico

El mecanismo por el que se desarrolla el SAF catastrófico aún no está bien establecido. Las vías patogénicas propuestas para explicar el desarrollo de SAF catastrófico incluyen la activación inmune celular, la activación de los factores de la coagulación y la activación del complemento<sup>(15)</sup>.

Cuando se activa el complemento, se produce C5a, un potente mediador inflamatorio, y el complejo C5b-9 que promueve la lisis celular y la liberación del grupo “hemo” libre con actividad protrombótica. El complemento daña las células endoteliales vasculares a través del colágeno subendotelial y factores tisulares, la activación plaquetaria y la cascada de la coagulación. El complemento también puede alterar los neutrófilos generando extrusión del ADN, que tiene características antiinflamatorias y protrombóticas. En la microangiopatía trombótica (MAT) mediada por el complemento, la desregulación del complemento también desempeña un papel fisiopatológico en la trombosis microvascular y el daño renal agudo. Para explicar el papel del complemento en la patogénesis del SAF catastrófico, se han propuesto 2 mecanismos secuenciales: primero, los AAF o la anomalía del gen del complemento predispondrían a la desregulación del complemento; en segundo lugar, una infección, inflamación, embarazo, cirugía u otro estímulo

desencadenaría el daño celular mediado por el complemento, con manifestaciones clínicas de hemólisis y trombosis.

Además, se ha descrito un aumento de los niveles de P-selectina soluble de las células endoteliales y la actividad del cofactor de ristocetina en pacientes con SAF durante el episodio catastrófico que desaparecen en la fase de reposo<sup>(16)</sup>, así como la proliferación de la íntima que conlleva la constricción de la luz de los vasos de los pacientes fallecidos por SAF catastrófico<sup>(17)</sup>. Estos hallazgos están a favor de un aumento en la activación endotelial durante el episodio catastrófico.

La hemostasia primaria tiene un papel reconocido en pacientes con SAF y más específicamente con la variante catastrófica. Se ha demostrado un aumento en la activación plaquetaria durante el episodio catastrófico a través de reorganización de los epítomos de la  $\beta$ 2-glicoproteína I durante el SAF catastrófico que conduce a la activación de las plaquetas<sup>(16)</sup>. Simultáneamente, la activación de los linfocitos B policlonales inducida por la infección podría conducir a una pérdida de tolerancia por el reordenamiento descontrolado de los epítomos de la  $\beta$ 2-glicoproteína. La trombosis generalizada y el desequilibrio de la hemostasia estaría en relación con una disminución de la antitrombina, proteína C y S,  $\beta$ 2-glicoproteína I y reguladores de la trombosis como el inhibidor del activador del plasminógeno, así como el aumento de la protrombina, F1 y F2, los complejos de trombina antitrombina y el péptido activado por proteína C<sup>(18)</sup>.

### Factores precipitantes

El SAF catastrófico se asocia habitualmente con una situación protrombótica o factor precipitante. Los más frecuentes son las infecciones, seguidas de las neoplasias, los procedimientos quirúrgicos y la anticoagulación insuficiente o su retirada<sup>(13,18,19)</sup>, aunque también se ha relacionado con el embarazo, el parto o aborto y el puerperio. Entre las infecciones más frecuentes se han descrito agentes tanto bacterianos como víricos, pero también hay casos producidos por otros agentes infecciosos como micobacterias, protozoos y hongos. El aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer es bien conocido, probablemente en relación con estasis del flujo sanguíneo, compresión de vasos, inmovilización, liberación de sustancias trombofílicas, ya sea por el tumor o por las células endoteliales, quimioterapia o dispositivos venosos centrales<sup>(19)</sup>.



## Síndrome antifosfolípido catastrófico en el embarazo

Los signos clínicos del SAF catastrófico durante el embarazo pueden incluir disnea, elevación de la presión arterial, malestar abdominal, convulsiones, dolor torácico, proteinuria y embolia pulmonar. La morbilidad fetal, como el parto prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino o la mortalidad fetal, se asocia con insuficiencia placentaria. Los síntomas y los hallazgos de laboratorio del SAF catastrófico pueden superponerse con otros trastornos asociados al embarazo, incluido el hígado graso agudo del embarazo, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o el síndrome HELLP, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento<sup>(20)</sup>.

## Manifestaciones clínicas

El SAF catastrófico se caracteriza clínicamente por el desarrollo de múltiples manifestaciones clínicas que pueden dividirse, desde un punto de vista fisiopatológico, en aquellas relacionadas con las trombosis múltiples y las asociadas a una respuesta inflamatoria sistémica ligada a la liberación de múltiples citocinas y otras moléculas inflamatorias tras la necrosis parenquimatosa. Sin embargo, es posible que ambas vías fisiopatológicas tengan lugar de forma simultánea y a menudo es difícil diferenciar si una manifestación clínica se debe a una u otra causa.

## Manifestaciones renales

El órgano más frecuentemente afectado en los pacientes con SAF catastrófico es el riñón. La afectación renal en el contexto de SAF catastrófico se caracteriza por una trombosis renal que afecta a cualquier estructura vascular renal desde la arteria renal principal hasta el capilar glomerular. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones dependerán del vaso afectado, desde dolor abdominal o lumbar, diferentes grados de hipertensión arterial, anemia microangiopática, insuficiencia renal aguda o crónica agudizada que puede cursar con grados variables de proteinuria y más rara vez con hematuria<sup>(13,18,21,22)</sup>.

## Manifestaciones pulmonares

El pulmón es el segundo órgano más frecuentemente afectado en el SAF catastrófico<sup>(23,24)</sup>. Las manifestaciones

pulmonares pueden clasificarse en trombóticas y no trombóticas<sup>(24)</sup>. Dentro de las trombóticas, encontramos el tromboembolismo pulmonar, la microtrombosis (que provoca lesiones de capilaritis pulmonar) (**Figura 1**) y la hipertensión pulmonar tromboembólica. El tromboembolismo pulmonar es la manifestación pulmonar más comúnmente descrita en el SAF y a menudo es la primera manifestación de la enfermedad<sup>(25)</sup>. Entre las manifestaciones no trombóticas, encontramos la hemorragia alveolar difusa (HAD), el síndrome de distrés respiratorio agudo, la alveolitis fibrosante y la hipertensión pulmonar no tromboembólica.

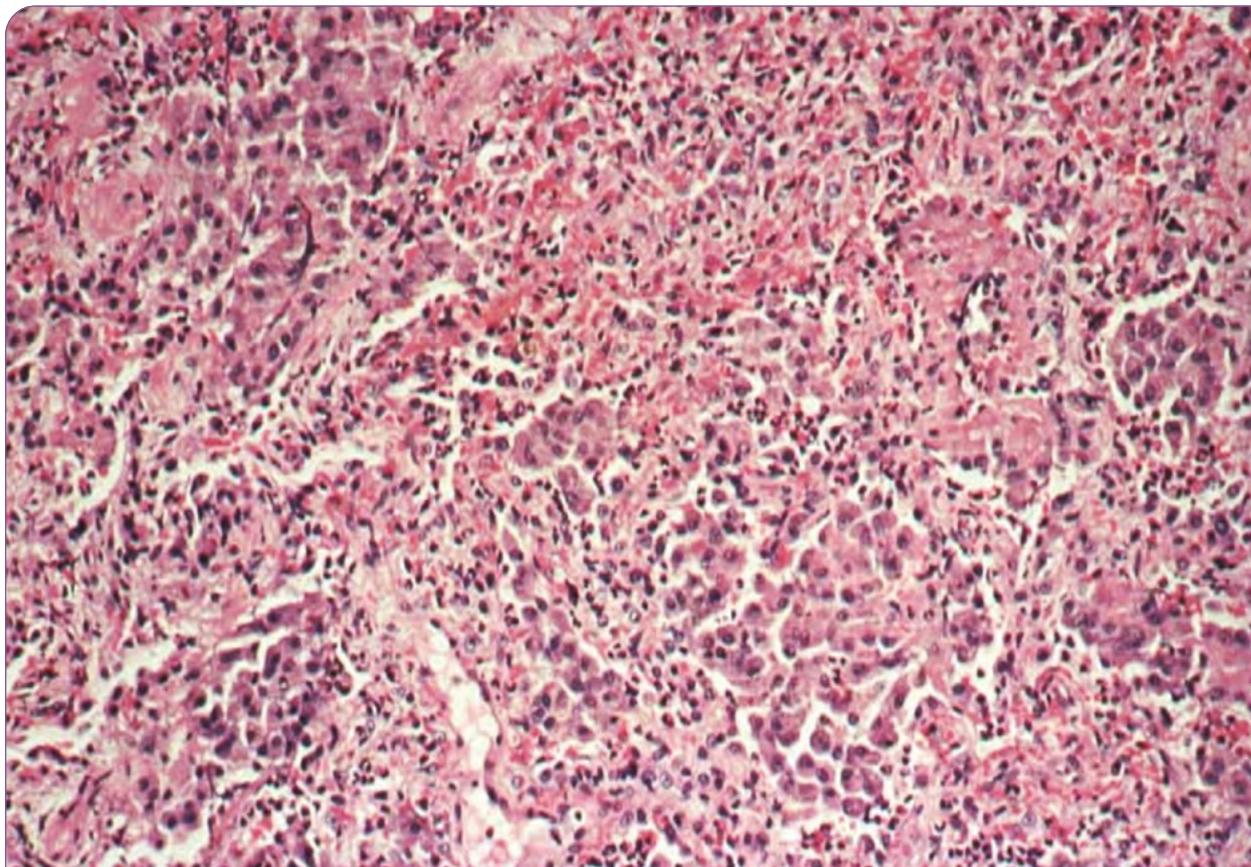
Rara vez la trombosis intravascular va acompañada de manifestaciones hemorrágicas como la HAD<sup>(26-28)</sup>. Esta suele asociarse a alteraciones cuantitativas/cualitativas de las plaquetas. En un análisis descriptivo de 805 episodios con SAF catastrófico, la HAD fue descrita en el 28,3% de los casos<sup>(29)</sup>.

## Manifestaciones del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central se caracteriza principalmente por confusión, desorientación y estupor, todos ellos atribuidos a encefalopatía. Sin embargo, si esta clínica debe atribuirse a hipoperfusión cerebral por microtrombosis, hipovolemia relativa o trombosis intracraneal de grandes vasos sigue siendo motivo de estudio. Las múltiples dificultades a la hora de tomar muestras anatomopatológicas (más allá de necropsias) dificultan la realización de estudios histopatológicos. Otra manifestación clínica que pueden presentar estos pacientes son los déficits neurológicos clásicos motores/sensitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares (ACV). Raramente se han descrito convulsiones en pacientes con SAF catastrófico, pero cuando tienen lugar se asocian con mal pronóstico<sup>(21,22,30)</sup>.

## Manifestaciones cardíacas

La insuficiencia cardíaca se describe en la mitad de los pacientes incluidos en el CAPS Registry<sup>(13,18)</sup>. Igual que ocurre con las manifestaciones neurológicas, no es fácil saber si la afectación cardíaca se debe a disfunción tisular o a trombosis microvascular, porque con frecuencia no es posible realizar pruebas invasivas a estos pacientes para demostrar la oclusión de la arteria.



**Figura 1.** Capillaritis pulmonar en un paciente con síndrome antifosfolípídico (SAF) catastrófico.

También se ha descrito disfunción valvular cardíaca, de predominio en las válvulas mitral y aórtica. Algunos pacientes presentan engrosamiento valvular, fusión y rigidez valvular que conlleva una disfunción valvular por la formación de coágulos de trombina en el endotelio valvular<sup>(22)</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas en el SAF catastrófico son fácilmente observables y fáciles de biopsiar, lo cual ofrece una alta rentabilidad diagnóstica. La mayoría de los pacientes muestran *livedo reticularis*, pero en algunos casos la trombosis de la piel conduce a equimosis, púrpuras y a úlceras cutáneas, gangrena superficial o necrosis de la piel, o incluso a isquemia digital<sup>(13,21,28)</sup>.

## Manifestaciones de los vasos periféricos

La trombosis de vasos periféricos se ha descrito en el 20-30% de los pacientes con SAF catastrófico<sup>(13)</sup>. Estas manifestaciones trombóticas suelen ser preferentemente venosas, aunque una pequeña proporción presenta trombosis arteriales.

## Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales se describen hasta en el 25% de los episodios de SAF catastrófico<sup>(13)</sup>. Los hallazgos que se han descrito suelen ser debidos a la oclusión vascular de la arteria mesentérica, portal o vena cava inferior, que puede conducir a gangrena intestinal y/o a la hemorragia gastrointestinal.



## Hallazgos de laboratorio

A pesar de que en septiembre de 2023 se publicaron los nuevos criterios clasificatorios de SAF, los criterios para el SAF catastrófico no se han modificado desde el año 2002. Los criterios clasificatorios se consensuaron en el 10.º Congreso Internacional sobre AAF publicados en 2003<sup>(12)</sup> y clasifica a los pacientes con SAF catastrófico como afectados por SAF catastrófico definitivo o por SAF catastrófico probable (**Tabla 2**).

La característica principal del laboratorio en los pacientes con SAF catastrófico es la presencia de AAF. En los nuevos criterios de clasificación de 2023 de la ACR/EULAR<sup>(2)</sup> se incluyen los hallazgos de laboratorio como “dominios de laboratorio” (**Tabla 1**), donde se diferencia entre el hallazgo de AL (determinación única o persistente al cabo de 12 semanas) y la presencia de AAC IgM/IgG o anti-β2GPI IgM/IgG a títulos moderados o altos. Además, se ha incluido la trombocitopenia ( $< 20-130 \times 10^9$  plaquetas/L) como criterio clasificatorio clínico<sup>(2)</sup>. Sin embargo, en los criterios clasificatorios de los pacientes con SAF catastrófico solo se requiere la confirmación de la presencia de AAF.

## Diagnóstico diferencial

Las diferentes enfermedades caracterizadas por MAT que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial incluyen PTT, síndrome hemolítico urémico (SHU), coagulación intravascular diseminada (CID), hipertensión maligna, preeclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia)<sup>(31,32)</sup> y sepsis, además del lupus eritematoso sistémico no asociado a SAF, que también puede presentarse con MAT<sup>(30)</sup>. Otras enfermedades que hay que tener en cuenta en el momento de realizar el diagnóstico diferencial son la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y las vasculitis de pequeño vaso, como las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA). Generalmente, la ausencia de AAF descarta el diagnóstico de SAF catastrófico, pero se ha sugerido que los pacientes con trombosis en curso pueden presentar disminución de los títulos de AAF e incluso se han descrito manifestaciones clínicas de SAF en pacientes con resultados negativos de la prueba de AAF (SAF seronegativo)<sup>(32,33)</sup>.

## Tratamiento

El diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo son puntos fundamentales para el control del SAF catastrófico. El tratamiento se divide en 3 pilares: las medidas generales, el tratamiento agresivo del posible desencadenante y el tratamiento específico. Las medidas generales o medidas de soporte pueden incluir el soporte ventilatorio o la terapia de sustitución renal. El tratamiento de los posibles desencadenantes es obligatorio para detener el fallo multiorgánico que suele presentar el SAF catastrófico. Uno de los desencadenantes identificables y para los que se dispone de tratamiento son las infecciones; por tanto, se ha de administrar el tratamiento antibiótico correcto lo antes posible (**Figura 2**).

Las guías de práctica clínica McMaster RARE-Best Practices Clinical Practice Guidelines establecieron que la triple terapia consistente en heparina, glucocorticoides y ya sea inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) o recambios plasmáticos es el tratamiento con mayor evidencia para el SAF catastrófico<sup>(34)</sup>. Sin embargo, el uso de la combinación de anticoagulación, corticosteroides y recambios plasmáticos y/o Ig i.v. se ha considerado el mejor abordaje para tratar SAF catastrófico desde la descripción de la primera serie de esta entidad clínica<sup>(28)</sup>.

Este tratamiento ha mostrado reducir la mortalidad del 75 al 28%. La anticoagulación a dosis terapéuticas con heparina i.v. no fraccionada es la piedra angular del tratamiento de pacientes con SAF catastrófico; sin embargo, los anticoagulantes directos no se recomiendan en el SAF catastrófico<sup>(35,36)</sup>. Una vez en fase estable, estos pacientes deberían ser optimizados a tratamiento con fármacos anti-vitamina K (dicumarínicos o warfarina). La mayoría de los pacientes con SAF catastrófico también reciben baja dosis de ácido acetilsalicílico en el momento del diagnóstico (100 mg/día), aunque a menudo se suspende si existe riesgo de sangrado y suele mantenerse indefinidamente de manera similar al tratamiento de los pacientes con SAF.

Dado que algunos órganos, a pesar de mostrar manifestaciones clínicas, no presentan trombosis en las muestras histológicas, se ha postulado que estos pacientes desarrollan una tormenta de citocinas consecuencia de la inflamación de los tejidos necróticos isquémicos similar a la que se desarrolla en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a la sepsis, por lo que racionalmente

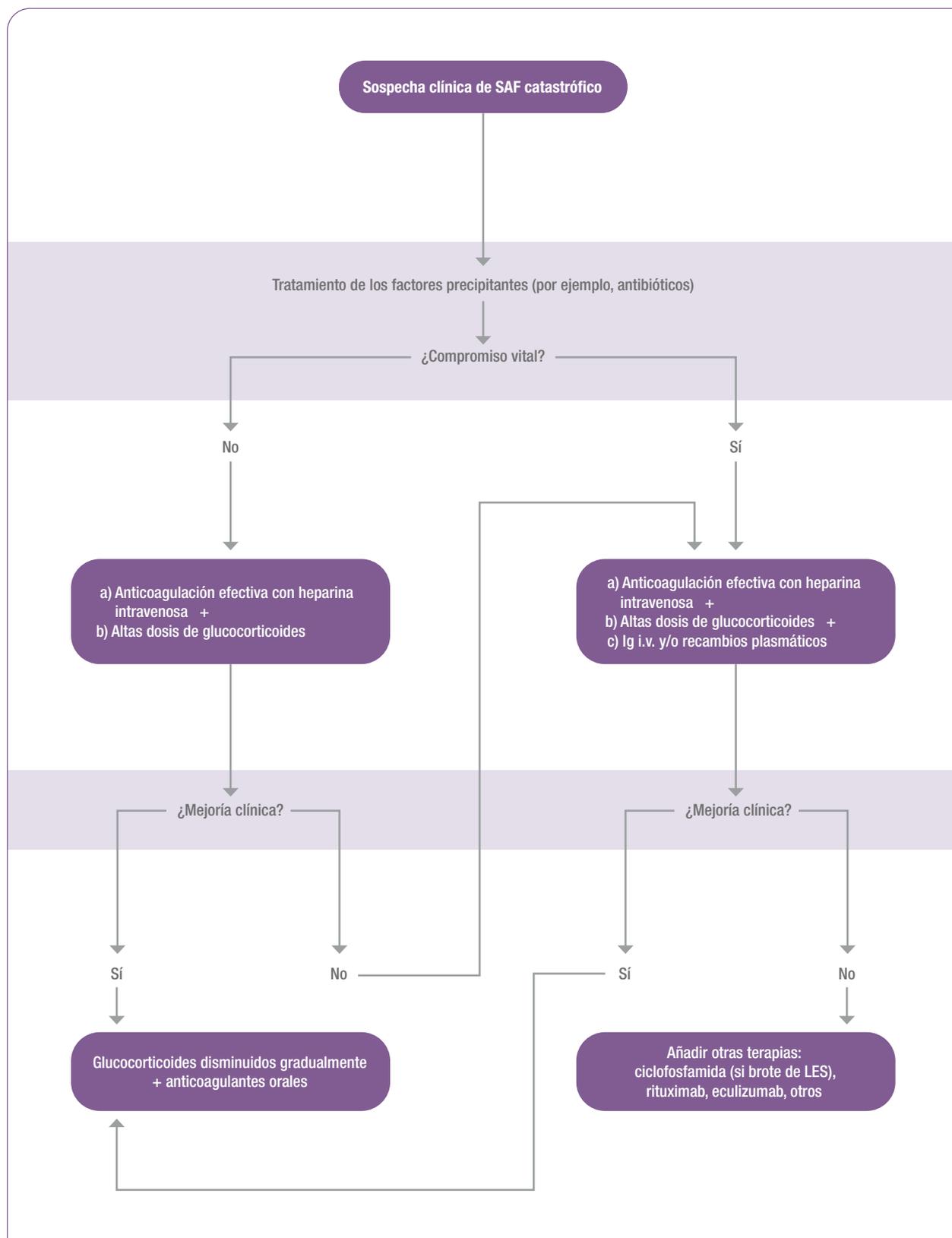


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento del síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico. Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; LES: lupus eritematoso sistémico.



se prescriben glucocorticoides para tratar esta liberación excesiva de citocinas<sup>(34)</sup>. Estos suelen usarse en forma de metilprednisolona, con dosis entre 0,5 y 1 g administrados de forma i.v. durante 3 o más días consecutivos, seguidos por corticoterapia oral o parenteral a dosis de 1 mg/kg/día y descenso cuando la mejoría clínica lo permita.

Además, suele recurrirse a los recambios plasmáticos bajo la base racional de la eliminación de los AAF y las citocinas circulantes con este procedimiento<sup>(34)</sup>. Este se suele realizar cada 48 horas durante 14 días. Sin embargo, el número exacto de sesiones no está establecido. De hecho, la realización de recambios plasmáticos diarios durante 5 días ha demostrado la reducción de un 95% del título de AAC<sup>(34)</sup>. Cuando no se dispone de recambios plasmáticos, se ha propuesto como alternativa la infusión de Ig i.v. Aunque los mecanismos de acción por los cuales las Ig i.v. ejercen sus efectos inmunomoduladores siguen sin estar claros, parecen neutralizar otros autoanticuerpos y citocinas circulantes, así como bloquear la unión de la molécula de adhesión a leucocitos. La dosis estándar habitual es de 400 mg/kg durante 5 días<sup>(34)</sup>.

## Síndrome antifosfolípido catastrófico refractario

A pesar de los progresos realizados en el tratamiento de los pacientes con SAF catastrófico, algunos pacientes se muestran refractarios a los tratamientos administrados. Algunos autores sugieren el uso de rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> 1 vez por semana durante 4 semanas o de 500 a 1.000 mg administrados 2 veces en intervalos de 7 o 14 días en pacientes con SAF catastrófico. De hecho, la dosis no ha sido validada en ensayos clínicos y algunos expertos utilizan dosis más bajas de rituximab. Este fármaco ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de las manifestaciones no trombóticas del SAF en un pequeño estudio piloto de fase II<sup>(37)</sup>. Este estudio sugirió que, a pesar de no causar cambio en los perfiles de AAF, el rituximab es efectivo en algunos pacientes con AAF y trombocitopenia con clínica cutánea, enfermedad renal o trastorno cognitivo. También se ha propuesto el uso de ecilizumab en una dosis de 900 mg por semana durante 4 semanas, seguida de 1.200 mg 1 vez cada 2 semanas para pacientes que no responden al tratamiento estándar. La duración del tratamiento no está clara; sin embargo, dado el riesgo de sepsis grave, se recomienda retirar el tratamiento tan pronto como sea posible.

El uso de ecilizumab tiene especial sentido en aquellos pacientes con SAF catastrófico y MAT; en función de esto, se han publicado 2 series de pacientes con SAF catastrófico a los que se administró tratamiento con ecilizumab a menudo por clínica de MAT asociada en los que la trombocitopenia y la enfermedad renal respondió a ecilizumab<sup>(38,39)</sup>.

## Líneas futuras de tratamiento

Destacan el anticuerpo monoclonal anti-CD38 (daratumumab), el inhibidor de BTK (zanubrutinib), el inhibidor del BAFF/BlyS (belimumab) y los anticuerpos monoclonales anti-TNF (adalimumab y certolizumab).

Daratumumab es un anticuerpo anti-CD38 IgG1-kappa aprobado en 2016 para el tratamiento de segunda línea del mieloma múltiple. Pleguezuelo *et al.*<sup>(40)</sup> publicaron en 2021 un caso de una paciente de 21 años con AAF triple positivos que respondió favorablemente a la infusión semanal durante 4 semanas de daratumumab (una dosis de 8 mg/kg y 3 dosis de 16 mg/kg) con disminución significativa del nivel de AAF.

La sobreactivación de BTK puede contribuir al desarrollo de inflamación crónica o estado hiperinflamatorio agudo, lo que convierte a BTK en un objetivo terapéutico prometedor. Los resultados de estudios preclínicos y clínicos han respaldado la actividad de los inhibidores de BTK como el zanubrutinib para reducir la inflamación y la producción de autoanticuerpos<sup>(41)</sup>.

Klemm *et al.*<sup>(42)</sup> publicaron el caso de un episodio de SAF catastrófico en un paciente con SAF primario en el que se inició belimumab (además de glucocorticoides e hidroxiclo-roquina) y en el que se observó reducción de los niveles de IgG de AAC y anti-β2GPI casi 4 veces respecto al momento del diagnóstico.

En relación con los anti-TNF, la literatura muestra resultados prometedores en el SAF obstétrico refractario. Se realizó un estudio con 18 mujeres embarazadas (16 con adalimumab y 2 con certolizumab) en las que se observó un 70% de buenos resultados (gestaciones a término)<sup>(43)</sup>.

Recientemente, se ha incorporado la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) como opción de tratamiento para pacientes con lupus eritematoso sistémico y con SAF. Schmelz *et al.*<sup>(44)</sup> publicaron un paciente con SAF con linfoma difuso de células B y

trombosis recurrente que se trató con quimioterapia (rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, fludarabina) y terapia CAR-T que normalizó los niveles altos de AAC IgM que presentaba (> 80 MPL). Quizás este tratamiento podría usarse en pacientes refractarios a la triple terapia.

Otras opciones descritas recientemente en la literatura son el defibrotida y el dipiridamol. La defibrotida, agonista del receptor de adenosina con efecto antitrombótico, antiisquémico, antiinflamatorio y trombolítico, está aprobado en EE. UU. para la enfermedad venooclusiva asociada al trasplante. En 2002 ya se describió la remisión de un paciente con SAF catastrófico con defibrotida, después de una respuesta limitada al tratamiento anticoagulante y antiplaquetario<sup>(45)</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que la defibrotida contrarresta la tromboinflamación mediada por neutrófilos<sup>(46)</sup>. El dipiridamol (otro agonista de los receptores de adenosina) también mostró resultados similares. Dado que los pacientes con SAF con enfermedad microvascular tienen disfunción endotelial, la defibrotida u otros agonistas de los receptores de adenosina pueden ser considerados en el futuro<sup>(47)</sup>.

Además, como alternativa al tratamiento estándar se ha utilizado sirolimus, inhibidor mTOR, como tratamiento de tercera línea en pacientes que no responden o que no pueden tolerar rituximab<sup>(35)</sup> porque la proliferación endotelial en el SAF se relaciona con la activación de la vía mTOR<sup>(48)</sup>.

Según Mineo *et al.*<sup>(49)</sup>, el “1N11”, un anticuerpo humano que interfiere con el reconocimiento de AAF de la  $\beta$ 2GPI, puede ofrecer oportunidades para el desarrollo futuro de un anticuerpo monoclonal anti- $\beta$ 2GPI para nuevas estrategias terapéuticas.

## Tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico en el embarazo

La triple terapia es el tratamiento generalmente administrado a pacientes embarazadas con SAF catastrófico. Pueden usarse los recambios plasmáticos y se deben considerar otros medicamentos inmunodepresores en caso de SAF catastrófico refractario. Es razonable considerar la hidroxiclo-roquina por sus propiedades inmunosupresoras y relativa seguridad. El tratamiento con rituximab parece mejorar el SAF catastrófico en el 75% de las pacientes<sup>(50)</sup> y el eculizumab durante el embarazo parece seguro<sup>(51)</sup>.

## Bibliografía

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):752-63. [PMID: 11882732](#).
2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Oct;75(10):1687-702. [PMID: 37635643](#).
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):508-12. [PMID: 1593568](#).
4. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1545-52. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):597. [PMID: 30957430](#).
5. Radin M, Sciascia S, Bazzan M, Bertero T, Carignola R, Montabone E, et al.; Piedmont and Aosta Valley APS Consortium. Antiphospholipid Syndrome Is Still a Rare Disease—Estimated Prevalence in the Piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: Comment on the Article by Duarte-García et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct;72(10):1774-6. [PMID: 32840055](#).
6. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019-27. [PMID: 11953980](#).
7. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Oct 15;287(6399):1088-9. [PMID: 6414579](#).
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1309-11. [PMID: 10403256](#).
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. [PMID: 16420554](#).
10. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1995 Oct;74(4):1185-90. [PMID: 8560433](#).
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct;7(10):1737-40. [PMID: 19624461](#).
12. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. [PMID: 12892393](#).
13. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Pro-



- ject Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. **PMID: 19324520.**
14. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1205-9. **PMID: 15708888.**
  15. Siniscalchi C, Basaglia M, Riva M, Meschi M, Meschi T, Castaldo G, Di Micco P. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno.* 2024;4:1-13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-5601/4/1/1>.
  16. Bontadi A, Ruffatti A, Falcinelli E, Giannini S, Marturano A, Tonello M, et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2013 May;109(5):901-8. **PMID: 23572134.**
  17. Canaud G, Terzi F. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1554-5. **PMID: 25317877.**
  18. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Font J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006 Dec;6(2):68-71. **PMID: 17138245.**
  19. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Oct;32(7):694-9. **PMID: 17024596.**
  20. Arreola-Díaz R, Majluf-Cruz A, Sánchez-Torres LE, Hernández-Juárez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022 Jan-Dec;28:10760296221088576. **PMID: 35317658.**
  21. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998 May;77(3):195-207. **PMID: 9653431.**
  22. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1264-70. **PMID: 29660074.**
  23. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G, Harrington T, Thomas DB, Barisoni L, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus.* 2013 Jul;22(8):855-64. **PMID: 23722230.**
  24. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, Cervera R; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1120-4. **PMID: 27639837.**
  25. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol.* 1995 Jan;22(1):62-6. **PMID: 7699684.**
  26. Leong HS, Mahesh BM, Day JR, Smith JD, McCormack AD, Ghimire G, et al. Vimentin autoantibodies induce platelet activation and formation of platelet-leukocyte conjugates via platelet-activating factor. *J Leukoc Biol.* 2008 Feb;83(2):263-71. **PMID: 17974709.**
  27. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Dec;18(12):74. **PMID: 27812956.**
  28. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001 Nov;80(6):355-77. **PMID: 11704713.**
  29. Ponce A, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Quintas H, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 3). Pulmonary involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Dec;63:152265. **PMID: 37857048.**
  30. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):699-707. **PMID: 24657970.**
  31. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):654-66. **PMID: 25119611.**
  32. Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1989 May;16(5):614-7. **PMID: 2754665.**
  33. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1127. **PMID: 14644846.**
  34. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018 Aug;16(8):1656-64. **PMID: 29978552.**
  35. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018 Sep 27;132(13):1365-71. **PMID: 30002145.**
  36. Girón-Ortega JA, Girón-González JA. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Med Clin (Barc).* 2023 Jul 21;161(2):65-77. **PMID: 37105842.**
  37. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):464-71. **PMID: 23124321.**
  38. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Aug;49(1):74-83. **PMID: 30598332.**
  39. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018 Aug 28;2(16):2090-4. **PMID: 30131343.**
  40. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumbreras C, Serrano Hernández A. Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells With Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2021 Apr 12;12:667515. **PMID: 33912194.**
  41. Alu A, Lei H, Han X, Wei Y, Wei X. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol.* 2022 Oct 1;15(1):138. **PMID: 36183125.**
  42. Klemm P, Müller-Ladner U, Tamer IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102594. **PMID: 32535091.**

## Síndrome antifosfolípido catastrófico

43. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llorba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):314-8. [PMID: 30824278](#).
44. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: a case report. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):e5-e8. [PMID: 31721157](#).
45. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):2006-11. [PMID: 12233899](#).
46. Ali RA, Estes SK, Gandhi AA, Yalavarthi S, Hoy CK, Shi H, et al. Defibrotide Inhibits Antiphospholipid Antibody-Mediated Neutrophil Extracellular Trap Formation and Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 May;74(5):902-7. [PMID: 34725956](#).
47. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019 Apr 23;10(1):1916. [PMID: 31015489](#).
48. Islabão AG, Trindade VC, da Mota LMH, Andrade DCO, Silva CA. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Paediatr Drugs*. 2022 Jan;24(1):13-27. [PMID: 34904182](#).
49. Mineo C, Lanier L, Jung E, Sengupta S, Ulrich V, Sacharidou A, et al. Identification of a Monoclonal Antibody That Attenuates Antiphospholipid Syndrome-Related Pregnancy Complications and Thrombosis. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7):e0158757. [PMID: 27463336](#).
50. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol*. 2018 Feb;42(1):26-32. [PMID: 29179957](#).
51. Hakman E, Mikhael S. Clinical Report of Probable Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018 Apr 3;2018:4176456. [PMID: 29808136](#).



# Caso clínico 1

## Síndrome antifosfolipídico catastrófico

Andrea Vendola, Olga Araújo, Ricard Cervera

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona

Se presenta el caso de una paciente de 41 años, natural de Argentina, sin comorbilidades relevantes ni hábitos tóxicos, que seguía controles desde el año 2022 por el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolipídico (SAF) se estableció en su país en 2008.

Al inicio de la enfermedad, la paciente presentó eritema malar, aftas orales, fenómeno de Raynaud, oligoartritis, pleuropericarditis y positividad de autoanticuerpos antinucleares (ANA), con patrón moteado y nucleolar, anti-DNAn, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B y factor reumatoide. Inicialmente, recibió tratamiento con pulsos intravenosos de metilprednisolona, seguidos de dosis descendente de prednisona y se le indicó tratamiento de mantenimiento con azatioprina (100 mg/día) e hidroxicloroquina (200 mg/día). Además, tras el descubrimiento de la triple positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y un episodio de trombosis venosa en el miembro inferior izquierdo, se inició tratamiento anticoagulante con acenocumarol. Esta terapia mantuvo la estabilidad clínica de la paciente durante 10 años.

En 2018, la enfermedad se manifestó nuevamente en forma de nefropatía lúpica (clase IV en la biopsia renal), tratada con pulsos intravenosos de metilprednisolona y rituximab. En 2020, debido a la pandemia de COVID y coincidiendo con su traslado a Barcelona, la paciente tuvo que suspender el tratamiento con acenocumarol y sustituirlo por ácido acetilsalicílico en dosis bajas, ya que no le fue posible realizar los controles del tratamiento anticoagulante.

En julio de 2022, la paciente fue ingresada en el área de vigilancia intensiva del Hospital Clínic de Barcelona, debido a epigastralgias, distensión abdominal, edema de miembros inferiores, edema palpebral, eritema malar con lesiones necróticas y un episodio súbito de paresia braquiocrural derecha.

Los estudios analíticos revelaron anemia normocítica, presencia de esquistocitos en sangre periférica, trombocitopenia, linfopenia, hipoalbuminemia, niveles elevados de troponina, hipocomplementemia, así como niveles elevados de anticuerpos anti-DNAn y AAF (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-beta2-glicoproteína I y anti-fosfatidilserina/protrombina). El estudio urinario detectó un sedimento activo con hematuria, cilindros hialinos y proteinuria de 2,2 g en orina de 24 horas. Los estudios de imagen revelaron un infarto isquémico agudo paramedial protuberancial anterior izquierdo en la resonancia magnética cerebral; hemorragia suprarrenal izquierda y hemo-peritoneo en la angiotomografía computarizada abdominal; hipocinesia del segmento basal y medio del tabique, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 50%, en la ecocardiografía; y hallazgos compatibles con miocarditis con disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo en la resonancia magnética cardíaca. Este cuadro clínico fue interpretado como un brote de LES (cutáneo, renal y hematológico) asociado a SAF catastrófico con afectación neurológica (infarto de la protuberancia), suprarrenal (hemorragia suprarrenal izquierda) y miocárdica (hipocinesia septal por probable microtrombosis).

La paciente recibió tratamiento con perfusión continua de heparina sódica, pulsos de metilprednisolona (250 mg intravenosos durante 3 días consecutivos) seguidos de prednisona (0,5 mg/kg/día) en pauta descendente, 2 administraciones de rituximab (1 g intravenoso con 14 días de diferencia), 6 sesiones de recambios plasmáticos, inmunoglobulinas intravenosas, micofenolato de mofetilo (1 g cada 12 h) e hidroxicloroquina (200 mg/día). Con este tratamiento se logró la estabilidad clínica de la paciente y antes del alta hospitalaria se realizó el cambio de heparina a acenocumarol y se añadió terapia antiproteínúrica (enalapril).

## Discusión

El SAF es un trastorno autoinmune que se manifiesta por un incremento en el riesgo de trombosis y abortos espontáneos asociado con la presencia de AAF. Un pequeño porcentaje de los pacientes con SAF (aproximadamente el 1%) desarrolla la forma catastrófica, una variante potencialmente mortal caracterizada por múltiples trombosis que afectan de forma predominante a vasos pequeños (microangiopatía trombótica) en diferentes órganos en un corto periodo de tiempo.

El CAPS Registry del European Forum on Antiphospholipid Antibodies ha recopilado datos de más de 800 pacientes con SAF catastrófico<sup>(1)</sup>, proporcionando información clínica, analítica y terapéutica. Aunque aún no se comprende completamente por qué algunos pacientes con SAF desarrollan la forma catastrófica, se han identificado varios factores precipitantes frecuentes, como infecciones, procedimientos quirúrgicos, neoplasias, suspensión de la anticoagulación o nivel de anticoagulación bajo, complicaciones del embarazo, medicamentos o actividad del LES<sup>(2)</sup>.

La presentación clínica y las características de laboratorio de los pacientes con SAF catastrófico son diversas, destacando la “tormenta trombótica” como un fenotipo extremadamente protrombótico, así como un “síndrome hiperferritinémico” debido a niveles elevados de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina...)<sup>(2)</sup>.

La prevalencia del SAF catastrófico es mayor en mujeres (69%), con una edad media de 38 años. Es más frecuente en pacientes con diagnóstico de SAF primario (60%), que

los que padecen LES (30%) u otras enfermedades autoinmunes (10%). En el 50% de los pacientes con SAF, el SAF catastrófico fue la primera manifestación. Las manifestaciones clínicas y las características de laboratorio más frecuentes de los pacientes con SAF catastrófico se enumeran en la **Tabla 1**<sup>(1)</sup>.

Aunque se han propuesto criterios de clasificación del SAF catastrófico<sup>(3)</sup>, su identificación en la práctica clínica puede resultar desafiante. La sospecha de SAF catastrófico debe basarse en las características clínicas de vasculopatía microangiopática multiorgánica, los antecedentes de positividad de AAF o la existencia de SAF o de otras enfermedades autoinmunes diagnosticadas previamente. La trombosis de pequeños vasos es característica de este síndrome y la biopsia del tejido afectado (piel, riñón, etc.) puede confirmar el diagnóstico. Finalmente, el diagnóstico de SAF catastrófico requiere excluir otras causas de microangiopatía trombótica, como la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, la preeclampsia grave, el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) y los síndromes microangiopáticos relacionados con fármacos<sup>(4)</sup>.

Debido a la alta mortalidad del SAF catastrófico, el diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo son cruciales para su control adecuado. La terapia principal incluye anticoagulación con heparina y dosis elevadas de glucocorticoides, así como la combinación de recambios plasmáticos e inmunoglobulinas intravenosas (400 mg/kg/día durante 5 días o una dosis total de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días) en casos de riesgo vital<sup>(5)</sup>. Cualquier factor desencadenante identificable debe tratarse o controlarse.

La mayoría de los pacientes inicia el tratamiento con heparina no fraccionada y cambia a anticoagulación oral después de 7 a 10 días, si su situación clínica lo permite. Además, se utilizan pulsos de metilprednisolona (entre 250 y 750 mg/día durante 3 días) seguidos de prednisona oral (0,5 mg/kg/día en dosis descendente) para abordar la respuesta inflamatoria excesiva. En pacientes en los que el SAF catastrófico está asociado a LES, se recomienda asociar pulsos intravenosos de ciclofosfamida y se suele reservar el rituximab (2 dosis quincenales de 1.000 mg o 4 dosis semanales de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) para los casos refractarios o recurrentes<sup>(6)</sup>. Más recientemente, se ha empezado a utilizar el eculizumab, un anticuerpo monoclonal



**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico<sup>(1)</sup>**

| Órgano afectado                        | Porcentaje (%) | Órgano afectado                      | Porcentaje (%)        |
|--|----------------|--------------------------------------|-----------------------|
| <b>Riñón</b>                           | 73             | <b>Hígado</b>                        | 39                    |
| Insuficiencia renal                    | 77             | Aumento de transaminasas             | 63                    |
| Proteinuria                            | 29             | Hepatomegalia                        | 10                    |
| Hematuria                              | 16             | Insuficiencia hepática               | 9                     |
| Hipertensión arterial                  | 24             | Ictericia                            | 7                     |
| <b>Pulmón</b>                          | 60             | <b>Vasos periféricos</b>             | 37                    |
| Síndrome de distrés respiratorio agudo | 36             | Trombosis venosa                     | 69                    |
| Embolia pulmonar                       | 26             | Trombosis arterial                   | 46                    |
| Hemorragia alveolar                    | 12             | <b>Intestino</b>                     | 24                    |
| Edema pulmonar                         | 8              | Sangrado gastrointestinal            | 18                    |
| <b>Cerebro</b>                         | 56             | Íleo                                 | 4                     |
| Accidente cerebrovascular isquémico    | 40             | <b>Bazo</b>                          | 18                    |
| Encefalopatía                          | 39             | <b>Glándulas suprarrenales</b>       | 10                    |
| Epilepsia                              | 15             |                                      |                       |
| <b>Corazón</b>                         | 50             | <b>Laboratorio</b>                   | <b>Porcentaje (%)</b> |
| Insuficiencia cardíaca                 | 44             | Plaquetopenia                        | 67                    |
| Infarto de miocardio                   | 30             | Esquistocitos                        | 22                    |
| Valvulopatía                           | 28             | Microangiopatía trombótica           | 14                    |
| Endocarditis de Libman-Sacks           | 13             | Coagulación intravascular diseminada | 11                    |
| <b>Piel</b>                            | 47             | Anticoagulante lúpico                | 83                    |
| <i>Livedo reticularis</i>              | 43             | Anticuerpo anticardiolipina IgG      | 81                    |
| Necrosis                               | 26             | Anticuerpo anticardiolipina IgM      | 49                    |
| Úlceras                                | 24             | a $\beta$ 2GPI IgG                   | 78                    |
| Púrpura                                | 14             | a $\beta$ 2GPI IgM                   | 40                    |
|  |                | Anticuerpos antinucleares            | 57                    |
|  |                | Anti-DNAn                            | 32                    |
|  |                | Anti-ENA                             | 10                    |

a $\beta$ 2GPI: anti-beta2-glicoproteína I; anti-DNAn: anti-DNA nativo o de doble cadena; anti-ENA: anticuerpos antiantígenos extraíbles del núcleo.

que se une con alta afinidad a la proteína del complemento C5 e inhibe su escisión. Esta terapia biológica puede considerarse en pacientes refractarios, especialmente si presentan características de microangiopatía trombótica mediada por el complemento. El régimen de tratamiento con eculizumab suele ser de 900 mg semanales durante 4 semanas o 1.200 mg quincenalmente<sup>(6)</sup>.

A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad del SAF catastrófico sigue siendo elevada (37% en forma aislada, 47% en la forma asociada a LES) y se necesitan más investigaciones adicionales para mejorar el control de estos pacientes<sup>(5)</sup>.

## Conclusiones

1. El SAF catastrófico representa una variante de extrema gravedad del SAF.
2. Se caracteriza por múltiples trombosis que comprometen órganos vitales en un breve periodo, sobre todo los riñones, los pulmones y el corazón.
3. El tratamiento implica la administración de anticoagulantes, glucocorticoides, recambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas intravenosas. Se recomienda el uso de ciclofosfamida en pacientes con LES y rituximab y eculizumab en casos refractarios.

## Bibliografía

1. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, Cervera R; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120-4. [PMID: 27639837](#).
2. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. [PMID: 19324520](#).
3. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. [PMID: 12892393](#).
4. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Mar;39(2):153-60. [PMID: 23390027](#).
5. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1264-70. [PMID: 29660074](#).
6. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, Espinosa G; on behalf the CAPS Registry Project Group/ European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. 2022 Apr;21(4):103055. [PMID: 35085802](#).



# Caso clínico 2

## Uso precoz de belimumab en el lupus eritematoso sistémico

María Cecilia Garbarino, Olga Araújo, Ricard Cervera

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona

Se trata de una mujer de 24 años con antecedentes de lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado a los 19 años debido a la presencia de eritema malar, perniosis lúpica, úlceras orales y alopecia no cicatrizal. Se confirmó el diagnóstico con la detección de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA<sub>n</sub>, anti-Sm y anti-RNP, así como de hipocomplementemia. Inicialmente, se trató con prednisona en pauta descendente e hidroxicloroquina (400 mg/día). Sin embargo, la hidroxicloroquina tuvo que suspenderse a los 3 meses debido a síntomas atribuidos por la paciente al antimalárico, como pesadillas nocturnas, mialgias, mareos, visión borrosa y sensación distérmica.

Se inició tratamiento con metotrexato como alternativa, pero se suspendió al cabo de un mes debido a intolerancia digestiva, lo que resultó en recurrencia de las lesiones cutáneas. Se inició tratamiento tópico y, ante la persistencia de las lesiones, se reintrodujo la hidroxicloroquina, que fue bien tolerada por la paciente.

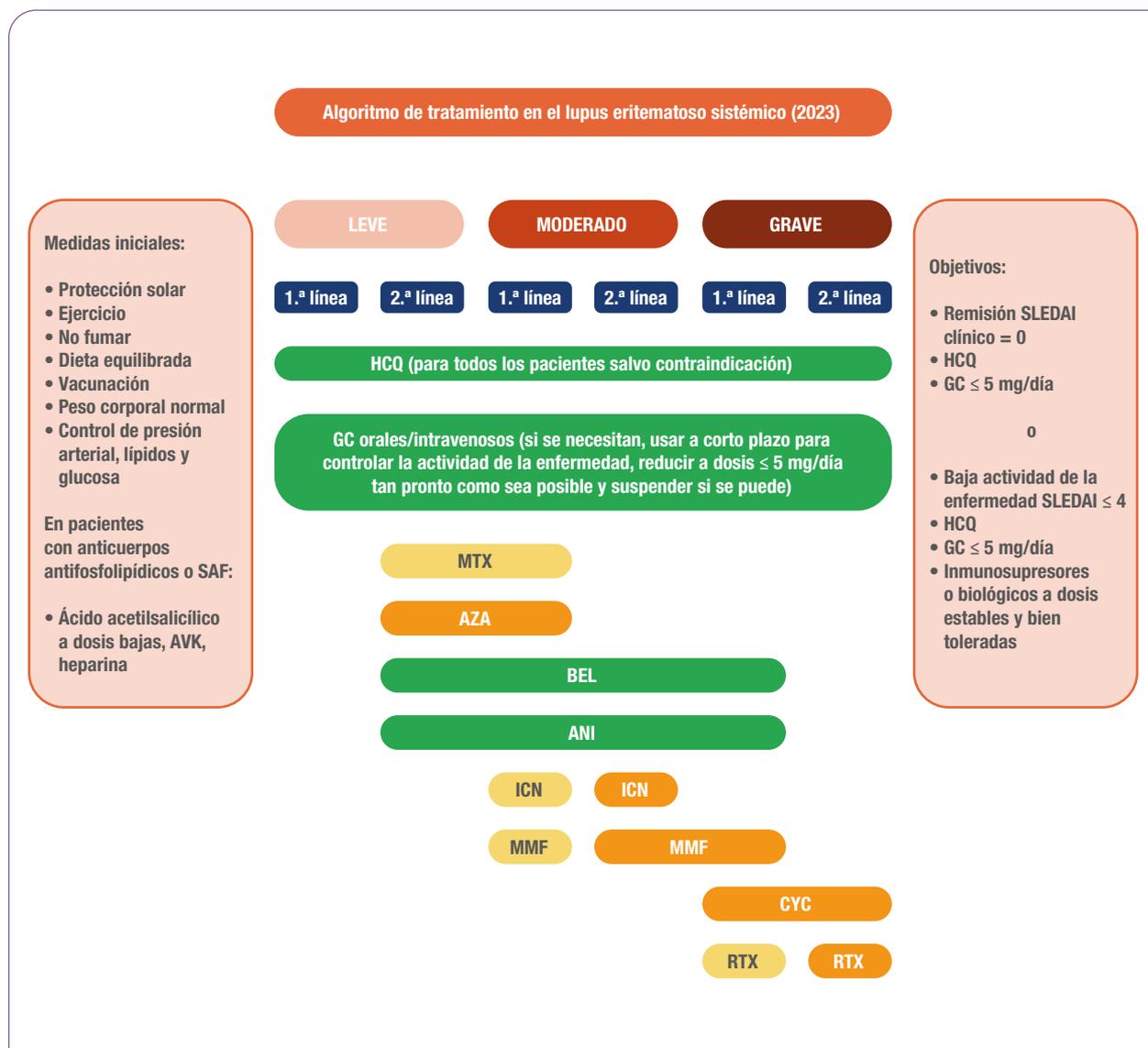
Debido a la presencia de artralgiyas y oligoartritis, la paciente participó en un protocolo de investigación de baricitinib durante 5 meses, decidiendo abandonar el tratamiento por falta de mejoría, a pesar de persistir con lesiones cutáneas y con dolores generalizados. En ese momento, se detectó triple positividad de anticuerpos antifosfolípidicos y se inició tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día).

Debido a la persistencia de las lesiones cutáneas, artroalgias y fatiga, un año y medio después del diagnóstico, se añadió belimumab subcutáneo a dosis de 200 mg/semana<sup>(1)</sup>.

La paciente evolucionó de manera favorable, sin sintomatología atribuible claramente al LES al cabo de 2 meses, con un Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) clínico de 0 y persistencia de anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub> positivos con complemento normal. No se ha observado un nuevo brote de actividad lúpica desde el inicio del tratamiento con belimumab.

### Discusión

El belimumab se convirtió en un hito en el tratamiento del LES al ser el primer biológico aprobado para esta enfermedad en 2011, inicialmente en su formulación intravenosa<sup>(2)</sup> y posteriormente por vía subcutánea. También ha sido aprobado para nefritis lúpica activa desde 2021 en Europa. Este anticuerpo monoclonal humano actúa inhibiendo el factor de activación de linfocitos B (BAFF), también conocido como estimulador de linfocitos B (BlyS), esencial para la supervivencia de los linfocitos B. Al bloquear este mecanismo, el belimumab impide la supervivencia y la diferenciación de linfocitos B autorreactivos y reduce la producción de autoanticuerpos por las células plasmáticas<sup>(3)</sup>. Esta



**Figura 1.** Recomendaciones de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2023 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. ANI: anifrolumab; AVK: antivitamina K; AZA: azatioprina; BEL: belimumab; CYC: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxiquina; ICN: inhibidores de la calcineurina; MMF: micofenolato de mofetilo; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; SAF: síndrome antifosfolipídico; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. Fuente: Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29. PMID: 37827694.

acción lo posiciona como pionero en una nueva categoría farmacológica denominada “inhibidores específicos de la estimulación de linfocitos B”<sup>(2)</sup>.

Los ensayos clínicos de fase III *BLISS-52* y *BLISS-76* fundamentaron su aprobación en 2011<sup>(4,5)</sup> al demostrar estadísticamente la eficacia del belimumab en el índice de respuesta compuesto Systemic Lupus Erythematosus

Response Index (SRI) a la semana 52 con la dosis intravenosa de 10 mg/kg. El *BLISS-52* incluyó pacientes de Latinoamérica, región Asia-Pacífico y Europa del Este<sup>(4)</sup>, mientras que el *BLISS-76* se llevó a cabo, principalmente, en Norteamérica y Europa, con mayor inclusión de pacientes caucásicos, pero con representación de pacientes afroamericanos<sup>(5)</sup>. Estos estudios revelaron que el belimumab no solo reduce la actividad de la enfermedad y los



brotos graves, sino que también es bien tolerado y con un perfil de seguridad favorable<sup>(5)</sup>.

Con más de 10 años de experiencia, la evidencia acumulada en ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales respalda la eficacia y la tolerabilidad del belimumab<sup>(2)</sup>. Incluso un análisis de costoefectividad de belimumab en pacientes con LES en España sugiere que el belimumab puede ser una alternativa rentable desde la perspectiva social<sup>(6)</sup>.

Las guías de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2023 (**Figura 1**) marcan un cambio de paradigma al sugerir el inicio de tratamientos biológicos, como belimumab o anifrolumab, en pacientes no respondedores a hidroxicloroquina y con dificultad para reducir la dosis de glucocorticoides. Este enfoque desafía la necesidad previa de inmunodepresores clásicos antes de utilizar biológicos, respaldado por un nivel de evidencia 1A para belimumab<sup>(7)</sup>.

La estrategia terapéutica actual para el LES se centra en alcanzar la remisión o la baja actividad de la enfermedad, para reducir el riesgo de daño orgánico progresivo<sup>(8-10)</sup>. El estudio *BeRLISS* respalda la iniciación precoz de belimumab, especialmente en pacientes con baja actividad basal y escaso daño, como predictor de mejores resultados a largo plazo<sup>(11)</sup>.

En este estudio se analizaron los factores predictivos de respuesta en pacientes con LES tratados con belimumab en una cohorte multicéntrica. Se evidenció que un SLEDAI-2K  $\geq 10$  se erige como predictor sólido de respuesta SRI 4 a los 6, 12, 24 y 36 meses. Es relevante subrayar que la alta actividad inicial de la enfermedad generalmente conlleva una reducción escalonada más lenta de glucocorticoides en la práctica clínica, incrementando así el riesgo de acumulación del daño.

Adicionalmente, este estudio reveló que una duración de la enfermedad inferior a 2 años fue predictora de respuesta SRI 4 a los 6 y 24 meses, mientras que un índice de daño (Systemic Lupus Erythematosus Damage Index –SDI–) basal de 0 se manifestó como un predictor sólido de respuesta positiva a los 12 meses. Estos hallazgos sugieren que, en la realidad clínica, un menor daño basal se asocia con una respuesta más favorable al tratamiento precoz con belimumab, aumentando la probabilidad de alcanzar la remisión al año<sup>(11)</sup>. En consonancia con estos hallazgos, un análisis de regresión logística realizado en los ensayos *BLISS-52* y *BLISS-76* destacó que un índice de daño SDI basal mayor

de 1 fue un predictor robusto de la disminución de la eficacia del tratamiento, independientemente de la actividad basal y de la situación serológica<sup>(12)</sup>.

En los últimos años se ha ponderado el papel del tratamiento crónico con glucocorticoides en el daño acumulado de los pacientes con LES<sup>(8-10,13,14)</sup>. La revisión de Cochrane y otros estudios confirman que el belimumab reduce la actividad del LES, disminuye la dosis de glucocorticoides y actúa como ahorrador de glucocorticoides<sup>(13,15)</sup>. Además, los estudios de la vida real demuestran la efectividad sostenida a largo plazo<sup>(16)</sup>.

A pesar de estos logros, es crucial considerar la latencia hasta la obtención de un efecto clínicamente significativo con el belimumab. A pesar de conseguir una disminución rápida en la cifra de linfocitos B, el belimumab requiere tiempo para mostrar su beneficio clínico<sup>(17)</sup>. Esto está relacionado con el lento recambio de BlyS y el tiempo de inactividad de BlyS y su receptor, lo que limita la acción del fármaco<sup>(8)</sup>. Así, la respuesta SRI fue significativa a partir de la semana 16 de tratamiento en el estudio *BLISS-52*<sup>(4)</sup>. Este aspecto refuerza la importancia de su introducción precoz, evitando prolongadas fases de actividad no controlada de la enfermedad.

En conclusión, la introducción temprana de belimumab en pacientes con LES ofrece un enfoque innovador para reducir la carga de enfermedad y el daño orgánico acumulado, mejora la calidad de vida y minimiza la predisposición a daños subsecuentes<sup>(10)</sup>. La medicina de precisión puede ser clave para identificar fenotipos de pacientes y guiar decisiones terapéuticas<sup>(8,18)</sup>. En este contexto, ensayos clínicos en curso, como el que evalúa el uso de belimumab en LES temprano, podrían proporcionar más claridad sobre la eficacia de esta estrategia<sup>(19)</sup>.

## Conclusiones

1. Las guías EULAR respaldan el uso temprano de belimumab para controlar la actividad del LES y reducir el daño acumulado.
2. El belimumab actúa como ahorrador de glucocorticoides, disminuyendo la dosis acumulada asociada con el tratamiento crónico.
3. La latencia para obtener el beneficio clínico destaca la importancia de no demorar la indicación de belimumab.

## Bibliografía

1. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha Técnica Benlysta. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT\\_11700001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html)
2. Levy RA, González-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus*. 2021 Oct;30(11):1705-21. PMID: [34238087](#).
3. Marcondes F, Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun Rev*. 2018 Feb;17(2):103-7. PMID: [29180126](#)
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. PMID: [21296403](#)
5. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. PMID: [22127708](#).
6. Díaz-Cerezo S, García-Aparicio ÁM, Parrondo J, Vallejo-Aparicio LA. Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España [Cost-effectiveness analysis of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in Spain]. *Farm Hosp*. 2015 May 1;39(3):161-70. PMID: [26005892](#).
7. Faniourakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. PMID: [37827694](#).
8. Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, Piotr L. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. *Rheumatol Int*. 2023 Aug;43(8):1395-407. PMID: [37171669](#).
9. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. PMID: [24739325](#).
10. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, Lozano MJC, Fernández-Cid CM, Cobo Ibáñez T, Salman Monte TC, Freire González M, et al. Preventing organ damage in systemic lupus erythematosus: the impact of early biological treatment. *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Jul;22(7):821-9. PMID: [35815355](#).
11. Gatto M, Saccon F, Zen M, Regola F, Fredi M, Andreoli L, et al. Early Disease and Low Baseline Damage as Predictors of Response to Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Setting. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug;72(8):1314-24. PMID: [32275125](#).
12. Parodis I, Gómez A, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Established organ damage reduces belimumab efficacy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1006-7. PMID: [30610063](#).
13. Oon S, Huq M, Godfrey T, Nikpour M. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):221-39. PMID: [29426575](#).
14. Faniourakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2019 Feb 8;6(1):e000310. PMID: [31168398](#).
15. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 25;2(2):CD010668. PMID: [33631841](#).
16. Huang SP, Snedecor SJ, Nanji S, Lloyd E, Bell CF. Real-World Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2022 Aug;9(4):975-91. PMID: [35596922](#).
17. Depascale R, Gatto M, Zen M, Saccon F, Larosa M, Zanatta E, et al. Belimumab: a step forward in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 May;21(5):563-73. PMID: [33630721](#).
18. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Feb 4;13:39-49. PMID: [32099443](#).
19. National Center for Biotechnology Information. Clinical Trials. Trial of Belimumab in Early Lupus. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03543839>.



# Comentarios bibliográficos

Gema M. Lledó Ibáñez

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic.  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

## 01 Manifestaciones pulmonares en el síndrome antifosfolípido catastrófico

Ponce A, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Quintas H, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 3). Pulmonary involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Dec;63:152265. [PMID: 37857048](#).

En el presente estudio se analiza el tipo y la frecuencia de la afectación pulmonar dentro del síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico a partir de los datos recogidos en el registro internacional (CAPS Registry). Se estima una prevalencia de afectación pulmonar del 61%, siendo la embolia pulmonar (EP) la manifestación más prevalente, especialmente en casos con enfermedad neoplásica asociada, descrita en un 14,5% de este subgrupo.

Se identificaron patrones clínicos concretos de afectación pulmonar, que incluyeron la EP sin hemorragia alveolar difusa (HAD), HAD con microangiopatía trombótica (MAT) e hipocomplementemia, y HAD sin MAT con/sin hipocomplementemia.

La hipocomplementemia y la triple positividad de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) se relacionó con mayor riesgo de HAD (aunque este último no alcanzara significación estadística), así como la presencia de trombosis venosa

periférica con la aparición de EP. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se presentó como un factor predictivo para EP y HAD, asociándose a la gravedad de ambas condiciones.

Se destaca como limitación el posible infradiagnóstico de la HAD en el SAF catastrófico debido a hallazgos clínicos y radiográficos poco específicos y la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos en pacientes clínicamente inestables. Otra limitación inherente a la recopilación de datos a partir de casos publicados es el posible sesgo de publicación.

Como puntos importantes, se subraya la importancia de la capilaritis pulmonar como un posible componente inflamatorio en el SAF catastrófico, contribuyendo al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debido, muy posiblemente, a un daño tisular extenso. Además, pese a la reconocida importancia de la anticoagulación en fenómenos trombóticos, como parte de la "triple terapia", junto con los glucocorticoides, los recambios plasmáticos  $\pm$  inmunoglobulinas intravenosas, se hace una llamada de atención a la necesidad de su optimización en los pacientes con HAD y MAT.

A pesar de las limitaciones, la fortaleza del estudio radica en su amplio tamaño de muestra y la naturaleza multicéntrica, así como su énfasis en la necesidad de estrategias de tratamiento adaptadas a cada forma de afectación pulmonar.



## 02 Nuevos criterios clasificatorios del síndrome antifosfolipídico

Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. (Cervera R); ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-702. PMID: [37635643](#).

Los nuevos criterios clasificatorios para el síndrome antifosfolipídico (SAF) propuestos por la el American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) en 2023 representan un avance significativo en la definición de la probabilidad del SAF. Desarrollados en 4 fases rigurosas por expertos internacionales, estos criterios representan un sistema aditivo con un enfoque jerárquico y ponderado basado en 8 dominios que evalúa la probabilidad relativa de SAF y establece un umbral para su clasificación con fines de investigación, lo cual supone un cambio paradigmático que pretende mejorar su fiabilidad y precisión.

Estos criterios, validados en cohortes internacionales, demuestran una especificidad muy significativa (99%) en comparación con los criterios revisados de Sapporo (86%). Además, incorporan novedades clínicas y de laboratorio, estratificando el riesgo de trombosis macrovasculares, una definición clara de los dominios microvasculares y redefiniendo la morbilidad en el embarazo. Se incluye, además, la enfermedad valvular cardíaca y la trombocitopenia, así como la cuantificación ponderada y diferencial de la positividad de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en función del título, la persistencia de positividad en el tiempo y la presencia aislada o combinada, lo cual permite una evaluación más minuciosa y detallada.

El documento aborda escenarios clínicos controvertidos, como la exclusión de “falsos negativos” (SAF seronegativo) y subgrupos no claros para la clasificación actual, así como la escasa representatividad de algunas subpoblaciones, destacando la necesidad de validaciones futuras en diferentes cohortes.

Estos nuevos criterios representan un avance significativo, al proporcionar un marco más minucioso y específico para la investigación en el SAF, demostrando una metodología

más robusta y considerando las complejidades clínicas y de laboratorio asociadas con esta enfermedad, que en definitiva reflejan el estado actual del conocimiento en este síndrome en constante evolución.

## 03 Nuevas recomendaciones EULAR para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico: corticoides “cuanto menos mejor” y terapias biológicas “más precozmente”

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. (Cervera R). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29. PMID: [37827694](#).

Estas nuevas recomendaciones, fruto de la investigación y la experiencia de un comité de expertos internacionales, destacan por su enfoque integral y actualizado en el control del lupus eritematoso sistémico (LES).

Las recomendaciones, reducidas a 13 (con 5 principios generales), reflejan una evolución significativa desde versiones anteriores, con un énfasis en la simplificación para facilitar la implementación clínica. Se establece una limitación del uso de glucocorticoides (GC) a dosis máximas de 5 mg/día (equivalencia en prednisona), buscando minimizar los efectos adversos asociados. La introducción temprana de inmunodepresores se recomienda para evitar la exposición prolongada a GC y lograr un control precoz y sostenido de la actividad.

En cuanto a la terapia biológica, se introduce de forma precoz el belimumab, respaldado por más de 10 años de experiencia, y el anifrolumab, con aprobación para LES extrarrenal desde 2021. Es de destacar que no es necesario el uso previo de inmunodepresores sintéticos para introducir los biológicos: en pacientes no respondedores a hidroclo-roquina (en monoterapia o en combinación con GC) o en pacientes incapaces de reducir las dosis de GC por debajo de dosis aceptables para uso crónico, debería considerarse añadir fármacos inmunomoduladores/inmunodepresores –por ejemplo, metotrexato (1b/B), azatioprina (2b/C) o

micofenolato (2a/B)– y/o agentes biológicos –por ejemplo, belimumab (1a/A) o anifrolumab (1a/A)–.

En el tratamiento de la nefritis lúpica, se enfatiza una combinación temprana con belimumab o un inhibidor de la calcineurina (incluyendo la voclosporina), considerando las características del paciente y la disponibilidad de los fármacos.

Asimismo, aunque no se incluyen síntomas “no inflamatorios”, como la fatiga y la disfunción cognitiva, sí se subraya la importancia de abordarlos, destacando la necesidad de un enfoque holístico en el cuidado del paciente.

La implementación de las recomendaciones en la práctica clínica se aborda mediante la propuesta de indicadores de calidad, sin olvidar la importancia y el compromiso de actualizaciones futuras en respuesta a las novedades que surjan en los próximos años, identificando como áreas clave para la investigación futura la optimización del diseño de los ensayos clínicos, los biomarcadores y la predicción de las respuestas a tratamientos específicos.

## 04 Síndrome VEXAS: una nueva entidad

Mascaró JM, Rodríguez-Pinto I, Poza G, Mensa-Villaro A, Fernández-Martín J, Caminal-Montero L, et al. Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about UBA1 mosaicism. *Ann Rheum Dis.* 2023 Dec;82(12):1594-605. [PMID: 37666646](#).

El estudio presenta una serie de 30 pacientes diagnosticados de síndrome VEXAS (*vacuoles, E1-enzyme, X linked, autoinflammatory and somatic syndrome*) y constituye una de las cohortes más amplias descritas hasta la actualidad. Con respecto a la patogenia, su aparición se asocia con variantes poscigóticas en el gen *UBA1*, principalmente en la po-

sición Met41. La población diana fueron fundamentalmente varones entre 60 y 80 años, con manifestaciones clínicas que incluyeron dermatosis neutrofílica, fiebre, afectación pulmonar, artritis, policondritis recidivante, trombosis y en todos los casos se describió una elevada tasa de morbilidad y mortalidad vinculadas a la progresión de la enfermedad, infecciones o eventos adversos relacionados con los tratamientos administrados. Todos los pacientes mostraron alteraciones hematológicas, como anemia macrocítica, valores elevados de la velocidad de sedimentación globular (VSG) e hiperferritinemia, al menos moderada.

Desde una perspectiva genética, se encontró que las variantes patogénicas de *UBA1* estaban presentes en diversas células hematopoyéticas, pero por primera vez se detectaron estas variantes también en el tejido ungueal, lo que sugiere que el mosaicismo no está restringido a células mieloides y su origen puede ocurrir en el desarrollo embrionario temprano.

En cuanto al tratamiento, las dosis altas de glucocorticoides mostraron eficacia solo en las manifestaciones inflamatorias, pero fueron los tratamientos dirigidos al componente hematológico (especialmente agentes hipometilantes) los que resultaron más efectivos, con un importante papel del monitoreo de la fracción del alelo mutante (MAF) como biomarcador para evaluar el grado de respuesta a la terapia.

Este estudio ofrece una visión amplia y detallada del síndrome VEXAS y subraya la importancia de la variabilidad clínica y genética, así como el grado de respuesta a los tratamientos. Se pone especial énfasis en flexibilizar el acceso al análisis genético para lograr identificar a un mayor número de pacientes de forma precoz que reúnan las características clínicas y hematologías descritas. Además, plantea preguntas importantes sobre el momento en que ocurren estas variantes genéticas y destaca la necesidad de una evaluación más profunda de los mecanismos inflamatorios específicos que subyacen en este síndrome.



# Fototeca



Profesorado y alumnos del **Máster en Enfermedades Autoinmunes** de la Universidad de Barcelona (curso 2022-2023) (9 de junio de 2023).

Javier Díez-Domingo, ponente invitado a la **Graham Hughes Autoimmunity Oration 2023**, junto al equipo organizador del evento (15 de diciembre de 2023).



# Próximos eventos

The screenshot shows the website for the 'Máster Universitario en Competencias Médicas Avanzadas: Enfermedades Autoinmunes' at the University of Barcelona. The page includes a navigation menu on the left with categories like 'Presentación', 'Objetivos y competencias', 'Destinatarios', 'Información general', 'Requisitos de acceso', 'Preinscripción y matrícula', 'Horarios e impartición', 'Información académica', 'Plan de estudios', 'Programa Docente', 'Trabajo de Investigación', and 'Directorio Profesorado'. The main content area features a 'NOVEDADES' section with a list of updates, a 'Presentación' section with a detailed description of the program as the first in Europe, and a sidebar with links to 'Espai dels Estudiant', 'Espai del Professorat', 'campusvirtual', 'Biblioteca', 'Preguntes freqüents', and 'Programa doctorals'. The top of the page displays the University of Barcelona logo and the Faculty of Medicine name.

Preinscripción al curso 2024-2025 a partir del 20 de febrero de 2024

Inscripciones a partir de enero de 2024

The screenshot shows the LupusAcademy website. The header includes the logo, navigation links for 'Reuniones en vivo', 'Aprender en línea', 'Biblioteca', and 'Periodicos', and a language selector set to 'español'. The main banner features a scenic image of windmills and a field, with the LupusAcademy logo and tagline 'Communicate. Educate. Treat.'. Below the banner, it says 'Save the date' and 'Registration opens January 2024'. At the bottom, the event details are listed: '13th Annual Meeting of the Lupus Academy' and '6-8th September 2024 Amsterdam, The Netherlands'.

