



DOI: 10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.292-301

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1498>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 292-301



Avances y manejo anestésico de la enfermedad de Vexas: un desafío emergente en Medicina Interna

Advances and anesthetic management of Vexas disease: an emerging
challenge in Internal Medicine

Avanços e gestão anestésica da doença de Vexas: um desafio emergente
em Medicina Interna

**Johannes Rainier Samaniego Cameron¹; David Alejandro Orbea Jácome²; Johannes Rainier
Samaniego Cameron³; Ana Belén Angulo Morcillo⁴**

RECIBIDO: 20/04/2024 **ACEPTADO:** 15/08/2024 **PUBLICADO:** 16/12/2024

1. Máster en Criminalística y Ciencias Forenses; Médico; Médico General en Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal del Cantón San Jacinto de Yaguachi; Yaguachi, Ecuador; delcyagv@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0007-8123-3533>
2. Médico; Médico Rural; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; davichoorbea@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0006-4780-5537>
3. Médico; Médico Postgradosta de Anestesiología; Investigador Independiente; Quito, Ecuador; jrsamaniego22@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-8448-5896>
4. Médico; Medico de Empresa Segumedik; Guayaquil, Ecuador; dra.ana.angulo@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-3657-3345>

CORRESPONDENCIA

Johannes Rainier Samaniego Cameron
delcyagv@hotmail.com

Yaguachi, Ecuador

RESUMEN

La enfermedad de VEXAS es una patología inflamatoria de reciente descubrimiento. Al principio se creía que era una enfermedad rara, pero gracias a las investigaciones, en poco tiempo se ha conocido que es más común, variable y peligrosa de lo que se creía. Los acrónimos de VEXAS significan Vacuolas, Enzima E1, ligado al cromosoma X, Autoinflamatorio y Somático. Su característica principal es una mutación somática del gen UBA1. Este síndrome ocasiona una inflamación multisistémica, que afecta principalmente la piel, los pulmones y la médula ósea. Hasta la fecha los enfoques terapéuticos se basan en evidencia limitada, por tanto, sigue siendo inconsistente su efectividad. En consecuencia, el propósito de esta revisión es plasmar parte de la evidencia científica más actualizada acerca de los avances en el manejo del síndrome de VEXAS, específicamente en cuanto al tratamiento de esta patología autoinflamatoria. La metodología empleada es una revisión bibliográfico – documental. De la revisión se desprende que la enfermedad de VEXAS, no cuenta con un consenso para su tratamiento. Sin embargo, existen modelos terapéuticos estándares y recomendaciones basadas en la evidencia proporcionada hasta la fecha. Actualmente, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en el único tratamiento con intención curativa, sin embargo, conlleva a una serie de riesgos significativos y contraindicado, sobre todo en pacientes más frágiles. Múltiples estudios han demostrado la efectividad de otras terapias, las cuales se enfocan en un buen control inflamatorio, la disminución de complicaciones postrasplante, entre otras. Entre estas nuevas terapias encontradas en la literatura se pueden mencionar: Esteroides, Inhibidores de JAK, Abatacept, Inhibidores de IL-6, Inhibidores del TNF, Agentes hipometilantes, Terapia Chop, FAME convencionales: metotrexato, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, Inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) y Rituximab.

Palabras clave: Avances, Anestesia, Enfermedad, Vexas, Desafío.

ABSTRACT

VEXAS disease is a recently discovered inflammatory pathology. At first it was thought to be a rare disease, but thanks to research, it has quickly become known that it is more common, variable and dangerous than previously thought. The acronym VEXAS stands for Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory and Somatic. Its main characteristic is a somatic mutation of the UBA1 gene. This syndrome causes multisystem inflammation, which mainly affects the skin, lungs and bone marrow. To date, therapeutic approaches are based on limited evidence, therefore, their effectiveness remains inconsistent. Consequently, the purpose of this review is to capture some of the most up-to-date scientific evidence about advances in the management of VEXAS syndrome, specifically regarding the treatment of this autoinflammatory pathology. The methodology used is a bibliographic-documentary review. From the review it can be concluded that VEXAS disease does not have a consensus for its treatment. However, there are standard therapeutic models and recommendations based on the evidence provided to date. Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become the only treatment with curative intent, however, it carries a series of significant risks and is contraindicated, especially in more fragile patients. Multiple studies have demonstrated the effectiveness of other therapies, which focus on good inflammatory control, the reduction of post-transplant complications, among others. Among these new therapies found in the literature, we can mention: Steroids, JAK inhibitors, Abatacept, IL-6 inhibitors, TNF inhibitors, Hypomethylating agents, Chop therapy, conventional DMARDs: methotrexate, mycophenolate, azathioprine, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulins (IVIG) and Rituximab.

Keywords: Advances, Anesthesia, Disease, Vexas, Challenge.

RESUMO

A doença de VEXAS é uma patologia inflamatória recentemente descoberta. Inicialmente, pensava-se que se tratava de uma doença rara, mas graças à investigação, rapidamente se soube que é mais comum, variável e perigosa do que se pensava. O acrônimo VEXAS significa Vacúolos, Enzima E1, Ligada ao X, Autoinflamatória e Somática. A sua principal característica é uma mutação somática do gene UBA1. Esta síndrome provoca uma inflamação multissistémica, que afecta principalmente a pele, os pulmões e a medula óssea. Até à data, as abordagens terapêuticas baseiam-se em provas limitadas, pelo que a sua eficácia permanece inconsistente. Consequentemente, o objetivo desta revisão é recolher alguma da evidência científica mais actualizada sobre os avanços na gestão da síndrome de VEXAS, especificamente no que diz respeito ao tratamento desta patologia auto-inflamatória. A metodologia utilizada é uma revisão bibliográfica-documental. Da revisão efectuada conclui-se que a doença de VEXAS não tem um consenso para o seu tratamento. No entanto, existem modelos terapêuticos padronizados e recomendações baseadas na evidência fornecida até à data. Atualmente, o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCTH) tornou-se o único tratamento com intenção curativa, no entanto, acarreta uma série de riscos significativos e está contraindicado, especialmente em doentes mais frágeis. Múltiplos estudos têm demonstrado a eficácia de outras terapias, que privilegiam o bom controlo inflamatório, a redução das complicações pós-transplante, entre outras. Dentre essas novas terapias encontradas na literatura, podemos citar: Esteróides, Inibidores de JAK, Abatacept, Inibidores de IL-6, Inibidores de TNF, Agentes hipometilantes, Chop therapy, DMARDs convencionais: metotrexato, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, imunoglobulinas intravenosas (IVIG) e Rituximab.

Palavras-chave: Avanços, Anestesia, Doença, Vexas, Desafio.

Introducción

La enfermedad o síndrome de VEXAS (acrónimo de Vacuolas, enzima E1, ligado al X, Autoinflamatorio y Somático) es un síndrome autoinflamatorio identificado a finales de 2020 por Beck et al., quienes utilizando una metodología de cribado enfocada en genotipos, se encontraron que 25 pacientes hombres con enfermedad inflamatoria de inicio en la edad adulta y citopenias portaban variantes genéticas de cambio de sentido en el gen UBA1, que codifica para la enzima activadora de la ubiquitinación E1, un regulador primordial del sistema ubiquitinaproteosoma. Se identificaron mutaciones en el gen UBA1 ligado al cromosoma X como monogénicas, somáticas y restringidas a células de la línea mieloide y eritroide (1).

Los pacientes con síndrome de VEXAS tienen una combinación de manifestaciones inflamatorias y hematológicas que se asocian con una morbilidad y mortalidad sustanciales. Las manifestaciones más comunes incluyen lesiones en la piel, fiebre, condritis, artritis, infiltrados pulmonares, anemia macrocítica, trombocitopenia y trombosis venosas. Debido a la complejidad y a la diversidad de las manifestaciones clínicas, su manejo y su tratamiento requieren la colaboración de varios especialistas médicos (2).

El pronóstico es generalmente desfavorable, determinado por factores como la intensidad de la inflamación sistémica, el grado de afectación hematológica (incluida la citopenia y la progresión a síndromes mielodisplásicos) y mayores riesgos de condiciones comórbidas como trombosis e infecciones graves. En particular, el pronóstico varía entre individuos y está influenciado por la mutación UBA1 específica presente, con ciertas mutaciones correlacionadas con diferentes resultados clínicos (3).

El interés por esta nueva entidad clínica ha sido evidente desde la primera publicación en la literatura científica, con un amplio número de publicaciones reportadas. Esto se debe principalmente al interés en cómo los

trastornos de los progenitores de la médula ósea pueden promover una inflamación sistémica grave, y a la peculiaridad de las mutaciones de UBA1 en la inducción de una enfermedad autoinflamatoria de inicio en la edad adulta a través de un mosaicismo genético. Además, el número inesperado de pacientes con VEXAS identificados en un corto período de tiempo parece sugerir una considerable relevancia epidemiológica en los próximos años (4).

En la actualidad, los enfoques terapéuticos se fundamentan en evidencia limitada, por tanto, sigue siendo inconsistente su efectividad. Con esta revisión se persigue fortalecer el conocimiento existente acerca de las terapias para el síndrome de VEXAS. En este contexto, el objetivo fundamental de esta revisión es plasmar parte de la evidencia científica más actualizada acerca de los avances en el manejo del síndrome de VEXAS, específicamente en cuanto al tratamiento de esta patología autoinflamatoria.

Materiales y Métodos

El desarrollo del presente estudio se basó en una investigación de tipo documental bibliográfica. Se realizó una búsqueda de información utilizando diferentes bases de datos, entre las que figuran: PubMed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), SciELO, Medigraphic, Dialnet, ELSEVIER, Cochrane, entre otras. Donde se usaron descriptores tales como: “Enfermedad de Vexas”, “Enfermedad de Vexas + manejo” y “Enfermedad de Vexas + avances en el tratamiento”. Para la selección de los resultados se tuvo en cuenta el idioma, el cual se consideró el español, la relevancia, así como la correlación temática. Por último, la fecha de publicación, la cual estuvo entre 2020 y 2024.

El material bibliográfico recolectado consistió en artículos científicos, en general, guías clínicas, e-books, ensayos clínicos, consensos, protocolos, tesis de posgrado y doctorado, noticias científicas, boletines y/o folletos de instituciones oficiales o privadas de reconocida trayectoria en el ámbito cien-

tíficoacadémico y demás documentos e informaciones, considerados de interés y con valor de la evidencia científica a criterio del equipo investigador.

Resultados

Avances en el tratamiento de la enfermedad de Vexas

El síndrome VEXAS tiene una necesidad insatisfecha de intervenciones terapéuticas. Aunque existen pocos datos sobre el tratamiento de este síndrome recién descrito, se pueden proponer diferentes opciones dadas las consecuencias fisiopatológicas únicas del predominio clonal de las células madre hematopoyéticas mutadas en UBA1. Cualquiera que sea la elección del tratamiento para los pacientes con VEXAS, siempre se debe considerar la atención de apoyo para controlar las complicaciones frecuentes, como la citopenia, la trombosis y las infecciones (5).

La coexistencia de disfunción inflamatoria y hematológica presenta un desafío único en el tratamiento del síndrome de VEXAS. A menudo requiere un enfoque múltiple, que involucra a diferentes equipos de especialistas. Hay dos enfoques principales a la terapia: apuntar y erradicar la población hematopoyética mutada en UBA1 e inhibir las bases inflamatorias de la enfermedad (6).

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH)

Los síntomas pueden ser difíciles y no es inusual que estos pacientes deban permanecer con corticosteroides sistémicos prolongados en dosis altas, con toxicidad asociada, a pesar de la adición de nuevos agentes. Paralelamente a esto, y a menudo sin relación con el control de la inflamación, un subconjunto de pacientes se volverá cada vez más citopénico y dependiente de transfusiones, por lo que el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH) se convierte en el único método viable, aunque esto, por supuesto, conlleva a

un riesgo significativo y a menudo está contraindicado en aquellos que se han vuelto demasiado frágiles. Al ser el único tratamiento con intención curativa, es cada vez más probable que el TCPH se convierta en el pilar del tratamiento temprano, aunque siempre habrá un subconjunto de pacientes que no pueden recibir el tratamiento debido a la alta morbilidad y mortalidad en pacientes mayores y más frágiles. El TCPH temprano tampoco excluye la necesidad de establecer terapias médicas efectivas, como lo han demostrado múltiples estudios, donde se destaca que un buen control inflamatorio reduce la probabilidad de complicaciones postrasplante como enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (7).

Aunque la mayoría de los TCPH alogénicos se realizan para enfermedades hematológicas malignas, se están realizando cada vez más TCPH alogénicos para trastornos hematológicos benignos hereditarios y adquiridos. Las indicaciones no malignas comunes incluyen síndromes de insuficiencia de la médula ósea, enfermedad de células falciformes, talasemia, síndromes de inmunodeficiencia primaria y enfermedades monogénicas hereditarias como la deficiencia de GATA2. Como se ha mencionado anteriormente, el TCPH alogénico es un enfoque de tratamiento potencialmente curativo para pacientes con VEXAS, sin embargo, quedan muchas preguntas sobre la selección de pacientes elegibles, el régimen de acondicionamiento o el manejo de las toxicidades que pueden ser exclusivas de los pacientes con VEXAS (5).

Diarra et al., (2022) en su estudio trataron a una serie de 6 pacientes con síndrome de Vexas, con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Según los resultados en el informe los autores sugieren que el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas podría ser una opción curativa en pacientes con síndrome VEXAS y manifestaciones graves. Considerando las complicaciones y efectos secundarios del procedimiento, así como la existencia de

otros tratamientos potenciales, se necesitan ensayos clínicos para definir el subgrupo de pacientes que se beneficiarán de esta estrategia y su lugar en el arsenal terapéutico contra el síndrome VEXAS (8).

Para Heiblig et al., (2021) esta estrategia se sustenta en la potencial erradicación de las células con la mutación en UBA1. Sin embargo, se asocia a elevada morbimortalidad por el riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped y complicaciones infecciosas, por lo que es importante considerar factores tales como la edad, el estado funcional y la presencia de comorbilidades (5).

En ausencia de otras terapias curativas, el TCPH puede considerarse de forma temprana en aquellos pacientes con dependencia a glucocorticoides que presenten inflamación activa y refractaria, síndrome mielodisplásico (SMD) concurrente y buen estado funcional, mental y nutricional. Así mismo, esta intervención puede considerarse en pacientes con citopenias progresivas u otros datos de alto riesgo, tales como la presencia de la mutación p.Met41Val, dependencia transfusional, requerimiento de dosis > 20 mg/día de prednisona para control de síntomas, falla a dos o más líneas de tratamiento, o presencia de otras mutaciones clonales en la médula (por ejemplo, DNMT3A, TET2) (7).

El TCPH alogénico no es universalmente accesible, y muchos pacientes que podrían beneficiarse potencialmente de esta terapia se consideran no elegibles debido a factores como la edad, las comorbilidades o la falta de donantes adecuados, lo que complica aún más el panorama del tratamiento para el síndrome de VEXAS. Estas limitaciones subrayan la necesidad de protocolos optimizados de atención postrasplante y una accesibilidad más amplia para mejorar los resultados de los pacientes y mitigar los riesgos asociados. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para optimizar los protocolos de trasplante, mejorar los resultados de los pacientes e identificar a

los candidatos más adecuados para el trasplante alogénico de células madre en el síndrome de VEXAS, teniendo en cuenta sus posibles complicaciones y efectos secundarios, así como la disponibilidad de opciones de tratamiento médico alternativas (3).

Esteroides

El síndrome de VEXAS es complejo y relativamente resistente a múltiples agentes terapéuticos, con obstante, los corticosteroides sistémicos siguen siendo una terapia estándar y eficaz, aunque no curativa. Una de las dos estrategias principales para el manejo de VEXAS se centra en la inhibición de las vías de señalización inflamatoria y las citocinas, un objetivo que se logra mediante el uso de corticosteroides. Los corticosteroides sistémicos se administran con frecuencia de forma empírica antes de la identificación de la mutación subyacente de UBA1 y se consideran un tratamiento de primera línea para el manejo de los síntomas inflamatorios y la citopenia asociados con el síndrome de VEXAS (9).

Las investigaciones han demostrado que las dosis altas de corticosteroides (20 mg/día o más) pueden aliviar los síntomas inflamatorios sistémicos; sin embargo, los intentos de reducir la dosis a menudo dan como resultado un control inadecuado de los síntomas y recurrencia. Por el contrario, la administración a largo plazo de corticosteroides en dosis altas puede conducir a la dependencia de esteroides y complicaciones adversas, incluidos eventos cardiovasculares e infecciones, lo que hace que los corticosteroides sean una opción desfavorable para el uso prolongado (10).

Si bien los corticosteroides sistémicos siguen siendo una piedra angular en el tratamiento del síndrome de VEXAS debido a su eficacia para controlar los síntomas inflamatorios, su uso a largo plazo está limitado por los importantes efectos secundarios y la posibilidad de dependencia de los esteroides. Esto subraya la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas que puedan

proporcionar un control sostenido de la enfermedad con un perfil de seguridad más favorable (3).

Inhibidores de JAK

Los inhibidores de la cinasa Janus (JAKi) representan una clase de terapias dirigidas utilizadas en el tratamiento del síndrome VEXAS, con agentes destacados que incluyen ruxolitinib, baricitinib, upadacitinib y tofacitinib. Estos inhibidores modulan la vía de señalización JAK-STAT, que es integral para la inflamación y la regulación inmunológica (3).

Boyadzhieva et al., (2023) en una revisión sistemática 33 de 116 pacientes con síndrome VEXAS, los cuales recibieron tratamiento con inhibidores de JAK, específicamente ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib. Entre estos pacientes, los resultados clínicos se categorizaron en tres grupos: 11 pacientes lograron una respuesta clínica completa, 9 mostraron una mejoría parcial y 13 no mostraron respuesta (11).

El uso de JAKi no está exento de riesgos, ya que se observaron eventos adversos en los pacientes tratados. Estos incluyeron infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica, neumonía, infección del tracto urinario, tromboembolismo venoso, polineuropatía y ataxia espinoocerebelosa. A pesar de estos desafíos, JAKi sigue siendo una opción terapéutica prometedora para controlar las características inflamatorias y hematológicas complejas del síndrome VEXAS (3).

Abatacept

Es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) biológico que se dirige selectivamente a las señales coestimuladoras esenciales para la activación de las células T en el sistema inmunológico. Actúa uniéndose a CD80 o CD86, inhibiendo así la coestimulación de las células T a través de CD28 y, posteriormente, deteniendo la actividad continua de las células T que impulsa las enfermedades inflama-

torias inmunomediadas. Aunque el uso de abatacept en el síndrome de VEXAS no está ampliamente documentado. Pathmanathan et al., (2022) presentaron un caso en el que se administró a un paciente con dependencia de corticosteroides en dosis moderadas y manifestaciones sistémicas y hematológicas significativas. Este paciente había recibido previamente múltiples tratamientos ineficaces, incluidos golimumab, etanercept, adalimumab, metotrexato, azatioprina y ciclosporina, pero seguía dependiendo de los corticosteroides. Tras el tratamiento con una combinación de abatacept y 5 mg de prednisona, el paciente logró una respuesta clínica sostenida que duró 30 meses. Aunque la mejoría de los síntomas hematológicos y sistémicos no fue completa, fue notablemente superior a la lograda con terapias anteriores (12).

Inhibidores de IL-6

Tozaki et al., (2022) identificaron niveles séricos elevados de interleucina-6 (IL-6) en pacientes con síndrome de VEXAS, lo que sugiere que los inhibidores de IL-6 como tocilizumab pueden ofrecer beneficios terapéuticos. Los autores informaron un caso de rápida mejoría clínica después de introducir tocilizumab intravenoso junto con prednisona oral, destacando su papel potencial en el tratamiento (13).

Según los fundamentos de Al Qatari et al., (2024) si bien las terapias anti-IL-6 pueden reducir las dosis de corticosteroides y ayudar a controlar los síntomas inflamatorios en algunos pacientes con VEXAS, un número significativo aún experimenta insuficiencia progresiva de la médula ósea. Esta progresión continua, a pesar de la inhibición de IL-6, indica que apuntar a IL-6 solo puede no ser suficiente para controlar los aspectos hematológicos del síndrome de VEXAS, lo que subraya la necesidad de terapias combinadas o enfoques alternativos para abordar las manifestaciones inflamatorias y hematológicas de manera efectiva. Asimismo, es importante destacar que la selección

cuidadosa de los pacientes y el monitoreo atento de infecciones y complicaciones gastrointestinales son esenciales cuando se considera esta opción de tratamiento, ya que las reacciones adversas que conducen a la interrupción pueden provocar una recaída rápida de la enfermedad. (3).

Inhibidores del TNF

Los agentes anti-TNF alfa - inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (infiximab, etanercept, golimumab y adalimumab) se han asociado a ineficacia o respuesta parcial (2).

Sin embargo, estos fármacos se han utilizado como agentes ahorradores de esteroides en el tratamiento del síndrome de VEXAS, a pesar de que su eficacia parece ser limitada. En una revisión sistemática, cuatro pacientes recibieron inhibidores del TNF junto con corticosteroides: uno con etanercept, uno con infiximab, uno con infiximab combinado con metotrexato y uno con adalimumab combinado con metotrexato. Ninguno de los pacientes mostró respuesta clínica, excepto el tratado con adalimumab y metotrexato, que desarrolló neumonía por *Pneumocystis jirovecii* como evento adverso (11).

Además de su eficacia limitada en el síndrome de VEXAS, estos fármacos podrían estar asociados con efectos adversos significativos. La falta de respuesta en la mayoría de los casos plantea interrogantes sobre el papel del TNF- α en la fisiopatología del síndrome de VEXAS, lo que indica que el TNF- α puede no ser un factor principal del proceso inflamatorio en esta afección (3).

Agentes hipometilantes

La azacitidina y la decitabina son inhibidores de la metiltransferasa del ADN y se utilizan en el tratamiento de pacientes con síndrome de VEXAS que desarrollan SMD. El tratamiento con azacitidina, fármaco aprobado para el tratamiento de SMD de alto riesgo, ha demostrado mejoría en los síntomas inflamatorios, reducción en el requerimiento de glucocorticoides y de transfusiones, respuesta

hematológica, normalización de las alteraciones en médula ósea y erradicación casi completa de las clonas mutadas, con variaciones en la respuesta de acuerdo a la presencia de mutaciones relacionadas con el SMD. Estos agentes son una opción terapéutica para los pacientes con síndrome de VEXAS de alto riesgo asociado a SMD que no sean candidatos a trasplante alogénico (2).

Terapia Chop

Con base en las fuentes de Al Qatari et al., (2024) la ciclofosfamida, el clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), el sulfato de vincristina (Oncovin) y la prednisona, conocidos colectivamente como terapia CHOP, es un régimen de quimioterapia que se utiliza convencionalmente en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. La eficacia del régimen CHOP en el tratamiento del síndrome de VEXAS se demostró en un informe en el que el paciente recibió una terapia CHOP de un solo ciclo y luego tuvo una mejoría significativa en su condición clínica. Aunque el paciente mejoró significativamente después de la terapia CHOP, tenía múltiples enfermedades superpuestas; por lo tanto, se debe realizar un estudio a mayor escala en el futuro para explorar su eficacia en el tratamiento del síndrome de VEXAS. Se demostró que la ciclofosfamida y la metilprednisolona son eficaces en la inducción de la remisión en dos pacientes informados en una serie de casos. Aunque esta combinación resultó en remisión, no fue posible una reducción en la dosis de esteroides, lo que la hace inadecuada para el mantenimiento (3).

FAME convencionales: metotrexato, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida

Otros inmunosupresores, incluyendo metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina y mofetil micofenolato, se han utilizado en el tratamiento de estos pacientes, con poca evidencia sobre su eficacia como monoterapia (2).

Inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)

La terapia con IVIG posee un potencial inmunomodulador al actuar sobre diversos mecanismos complejos en enfermedades autoinmunes, inmunomediadas e inflamatorias. Esto se debe principalmente a que interfiere con la presentación de antígenos, interactúa con el sistema del complemento, las citocinas, las quimiocinas y modula las funciones efectoras de las células asesinas naturales y los linfocitos T y B. Magnol et al., en su estudio refieren que en el síndrome de VEXAS, la participación de la inmunidad innata posiblemente predice una respuesta favorable a la infusión de IVIG (14).

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que ataca a la proteína CD20 presente en las células B, lo que provoca la destrucción de las células B y la reducción de la síntesis de anticuerpos por las células plasmáticas. Aunque se informó del uso de rituximab para el síndrome de VEXAS en al menos 14 casos, solo 3 casos tuvieron una respuesta ineficaz y otro informó recurrencia de la inflamación (11).

Cuidados de soporte

Los cuidados de soporte en los pacientes con síndrome de VEXAS juegan un papel sumamente importante, y deben individualizarse y considerar el riesgo de SMD, de sangrado y de trombosis. Incluyen las transfusiones sanguíneas, los factores de crecimiento, los agentes estimuladores de eritropoyetina, los miméticos de la trombopoyetina (eltrombopag) y la profilaxis contra infecciones oportunistas. La anticoagulación se considera en los pacientes con síndrome de VEXAS que desarrollan eventos trombóticos, con duración dependiente de la presencia de otros factores de riesgo. También debe considerarse la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, con inmovilización prolongada o cirugía reciente, de no existir contraindicación. No existe evidencia sólida sobre el tipo de an-

ticoagulantes, siendo los antagonistas de la vitamina K los preferidos en aquellos casos con síndrome de VEXAS y positividad para anticuerpos antifosfolípidos o presencia de trombosis arterial. Dado que los pacientes con síndrome de VEXAS son generalmente de edad avanzada y están expuestos a esteroides a largo plazo, resulta crucial prevenir, evaluar y tratar las condiciones asociadas. En este sentido, en estos pacientes se recomienda tomar medidas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. También se deben considerar otras medidas empíricas, como la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* y la reactivación del herpes zoster (2).

Conclusiones

Ciertamente, la enfermedad de VEXAS constituye un verdadero desafío emergente para la medicina interna. Su descubrimiento no sobrepasa los 4 años y en este periodo se han podido agrupar una serie de pacientes con condiciones muy heterogéneas. En consecuencia, ante esta diversidad es común que se encuentren múltiples opciones de tratamientos. Esto hace que la elección de la terapéutica a seguir requiera de un cuidado particular e individualizado. Otra de las características encontradas en las investigaciones, es que dado lo raro de esta patología y sus fenotipos heterogéneos, diseñar ensayos clínicos al respecto representa un gran desafío. No obstante, el interés médico en la investigación de la enfermedad de Vexas se encuentra manifiesto en el gran número de publicaciones disponibles hasta la fecha.

Con respecto al tratamiento, en la actualidad no existe un consenso en cuanto al tratamiento. Sin embargo, existen modelos terapéuticos estándares y recomendaciones basadas en la escasa evidencia proporcionada por estudios retrospectivos.

Hasta ahora el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en el único tratamiento con intención curativa, sin embargo, conlleva a

una serie de riesgos significativos y contraindicado, sobre todo en pacientes más frágiles. Múltiples estudios han demostrado la efectividad de otras terapias, las cuales se enfocan en un buen control inflamatorio, la disminución de complicaciones postrasplante, entre otras. Entre estas nuevas terapias encontradas en la literatura se pueden mencionar: Esteroides, Inhibidores de JAK, Abatacept, Inhibidores de IL-6, Inhibidores del TNF, Agentes hipometilantes, Terapia Chop, FAME convencionales: metotrexato, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, Inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) y Rituximab.

Por último, es importante destacar que, en estos pacientes los cuidados de soporte son fundamentales, deben ser individualizados y considerar diversos riesgos, tales como síndrome mielodisplásico, sangrado y trombosis.

En corto tiempo se han logrado grandes avances en la investigación de la enfermedad de Vexas, no obstante, se hacen necesarias nuevas investigaciones prospectivas integrales para determinar y/o establecer un consenso en cuanto al manejo y terapia más óptima para estos pacientes.

Bibliografía

- Beck D, Ferrada M, Sikora K, Ombrello A, Collins J, Pei W. Mutaciones somáticas en UBA1 y enfermedad autoinflamatoria grave del adulto. *N.º de medicina inglesa*. 2020; 383(27): p. 2628-2638.
- Loeza M, Hinojosa A, Sánchez B, Crispín J, Apodaca E, Ferrada M, et al. Síndrome de VEXAS: manifestaciones clínicas, diagnóstico. *Reumatología clínica*. 2024; 20: p. 47-56.
- Al-Qatari S, Alqunais A, Alali S, Alharbi M, Hasan M, Al Subbar M. Síndrome de VEXAS: una revisión exhaustiva de las estrategias terapéuticas actuales y los tratamientos emergentes. *J. Clin. Medicina*. 2024; 13(22).
- Vitale A, Caggiano V, Bimonte A, Caroni F, Tosi G, Fabbiani A, et al. Síndrome de VEXAS: un nuevo paradigma para las enfermedades autoinflamatorias monogénicas de inicio en la edad adulta. *Pasante de Medicina de Emergencia*. 2023; 18(3): p. 711-722.
- Heibling M, Patel B, Graarke E, Borbón E, Sujobert P. Hacia un tratamiento del síndrome VEXAS inspirado en la fisiopatología. *Seminario de Hematología*. 2021; 58(4): p. 239-246.
- Patel BA, Young NS. Hacia tratamientos para VEXAS. *Br J Haematol*. 2022; 196(4): p. 804-805.
- Al-Hakim A, Savic S. Actualización sobre el síndrome VEXAS. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19(2): p. 203-15.
- Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas exitoso en pacientes con síndrome de VEXAS: una experiencia en dos centros. *Sangre*. 2022; 6(3): p. 998-1003.
- Kobak S. Síndrome de VEXAS: enfoques clínicos, diagnósticos y terapéuticos actuales. *Enfermedad rara intratable*. 2023; 12(3): p. 170-179.
- Zhang Y, Dong X, Wang H. Síndrome de VEXAS: revisión. *Glob. Med. Genet*. 2023; 10(3): p. 133-143.
- Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, Krusche M. Cómo tratar el síndrome de VEXAS: una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de las estrategias de tratamiento actuales. *Reumatología*. 2023; 62(11): p. 3518-3525.
- Pathmanathan K, Taylor E, Balendra J, Lim A, Carroll G. Síndrome de VEXAS: respuestas hematológicas parciales y clínicas favorables a la terapia subcutánea con abatacept con un seguimiento de 30 meses. *Reumatología*. 2022; 61(7): p. e174-e177.
- Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, et al. Un caso de síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático) con niveles reducidos de estrés oxidativo después del tratamiento oral con prednisona y tocilizumab. *Front Med*. 2022; 9.
- Magnol M, Couvaras L, Degboé Y, Delabesse E, Bulaï-Livideanu C, Ruysse-Witrand A, et al. Síndrome de VEXAS en un paciente con espondiloartritis previa con respuesta favorable a terapia con inmunoglobulina intravenosa y anti-IL17. *Reumatología*. 2021; 60(9).



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

CITAR ESTE ARTICULO:

Guanopatin Vargas, D. A. ., Orbea Jácome, D. A. ., Samaniego Cameron, J. R. ., & Angulo Morcillo , A. B. . (2024). Avances y manejo anestésico de la enfermedad de Vexas: un desafío emergente en Medicina Interna. RECIAMUC, 8(3), 292-301. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(3\).sep.2024.292-301](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.292-301)