

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES:

Mecanismos Epigenéticos en Enfermedades Autoinmunes

Síndrome de Fatiga Crónica (*segunda parte*)

Literatura Comentada:

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Sarcoidosis, Farmacia Hospitalaria, Digestivo, Dermatología, Enfermedad de Behçet, Síndrome Antifosfolípido, Vasculitis, Enfermedad relacionada con IgG4, Hipertensión Pulmonar, Genética, Pediatría, Embarazo y Enfermedades Autoinmunes, Radiología en Enfermedades Autoinmunes, COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes, Miopatías Inflamatorias, Nefrología, Infecciones y Autoinmunidad, Inflamación Ocular y Enfermedades Autoinflamatorias.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Mecanismos Epigenéticos en Enfermedades Autoinmunes**

Ana Márquez

- 15 Síndrome de Fatiga Crónica (segunda parte)**

Julio Sánchez Román

Francisco José García Hernández

LITERATURA COMENTADA

- 27 Artritis Reumatoide**

Manuel Tenorio Martín

- 30 Lupus Eritematoso Sistémico**

María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 33 Síndrome de Sjögren**

Mónica Zamora Pasadas
Isabel Sánchez Berná
Nuria Navarrete Navarrete

- 35 Esclerodermia**

Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno

- 39 Vasculitis**

José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 42 Sarcoidosis**

Carlos Romero

- 44 Enfermedades Autoinflamatorias**

Inés Losada López
Juan González Moreno

- 46 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes**

Enrique de Ramón Garrido

- 48 Embarazo y Enfermedades Autoinmunes**

Milagros Cruz Martínez
Carmen Molina Muñoz

- 49 Radiología en Enfermedades Autoinmunes**

Carmen Pérez Valencia

- 53 Farmacia Hospitalaria**

Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda

- 54 Genética**

Chiranan Khantham
Carlos Rosa-Baez
Javier Martín Ibáñez

- 56 Síndrome Antifosfolípido**

José Luis Rodríguez García

- 62 Dermatología**

Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno

- 63 Hipertensión Pulmonar**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 66 Enfermedad relacionada con IgG4**

Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

- 67 Miopatías Inflamatorias**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 69 Pediatría**

María José Lirola Cruz
Marta Cano Cabrera

- 71 Nefrología**

Mercedes Caba Molina
Ana Ávila Bernabéu
Adoración Martín Gómez
María del Mar Castilla Castellano

- 74 Infecciones y Autoinmunidad**

Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina

- 77 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**

María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 79 Enfermedad de Behçet**

Gracia Cruz Caparrós

- 81 Inflamación Ocular**

Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Carmen Alba Linero

- 82 Digestivo**

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

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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 18, Volumen 2. Julio de 2025



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

Comité Editorial: Norberto Ortego Centeno, José Luis Callejas Rubio y Esmeralda Manzano López.

Colaboradores: Carmen Alba Linero, Ana Ávila Bernabéu, Joaquín Borrás Blasco, Cristina Borrachero Garro, Mercedes Caba Molina, Marta Cano Cabrera, José Luis Callejas Rubio, María del Mar Castilla Castellano, Silvia Cornejo Uixeda, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Francisco De la Torre Gomar, Javier de la Hera Fernández, Enrique de Ramón Garrido, Javier García Verdejo, Francisco José García Hernández, Marta García Morales, Juan González Moreno, Rocío González León, Encarnación Jiménez Rodríguez, Chiranan Khantham, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Javier Martín Ibáñez, Ignacio Martín Suárez, Adoración Martín Gómez, Ana Márquez, Carmen Molina Muñoz, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Nuria Navarrete Navarrete, Leopoldo Muñoz Medina, Norberto Ortego Centeno, Carmen Pérez Valencia, Paloma Rivera de Zea, Raquel Ríos Fernández, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Carlos Rosa-Baez, Ricardo Ruiz Villaverde, Isabel Sánchez Berná, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

Imagen de portada: Freepic

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMOCUARTO NÚMERO

Queridos amigos,

Me satisface enormemente poner a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos de Autoinmunidad. Hace el número 44, lo cual quiere decir que ya llevamos unos cuantos años en la tarea y creo que sin defraudar. Los artículos de fondo, como de costumbre, tienen una calidad excepcional: en el primero, Ana María Márquez, del de Parasitología y Biomedicina López Neyra (CSIC) hace un repaso de la importancia de la epigenética en las enfermedades autoinmunes; en el segundo, Julio Sánchez Román y Francisco José García Hernández, continúan el trabajo presentado en el número anterior dedicado al síndrome de fatiga crónica, una entidad problemática donde las haya, pero que cada vez se diagnostica con más frecuencia.

Por lo demás, en los apartados dedicados a la literatura comentada, damos la bienvenida a Carmen Pérez Valencia, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, que se va a hacer cargo de un nuevo e interesantísimo apartado dedicado a Radiología en enfermedades autoinmunes.

No me canso de agradecer la labor desinteresada de todos los colaboradores que hacen posible que esta revista siga llegando a todos vosotros. La AADEA, sin lugar a ninguna duda, ha sido, y es, un excelente punto de encuentro de muchos de los profesionales realmente interesados en las Enfermedades Autoinmunes en nuestra tierra, siendo, además, una muestra fehaciente de la importancia de la multidisciplinariedad en el abordaje de estas patologías. Insisto en que es incomprensible que alguna sociedad científica, obstaculice la difusión de la revista entre sus miembros. Pero, así es la vida, un cúmulo de sinsentidos.

Esperamos que el presente número sea del agrado de todos vosotros.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Ana Márquez

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

MECANISMOS EPIGENÉTICOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

El ADN está formado por una cadena de moléculas designadas por las letras A, G, T y C. El orden de estas moléculas determina la secuencia de los genes, las proteínas que codifican y las funciones que estas proteínas desempeñan. Pero, en última instancia, no es solo la secuencia de ADN lo que determina lo que ocurre en las células. Aquí es donde entra la epigenética.

¿QUÉ ES LA EPIGENÉTICA?

Si bien los genes determinan qué proteínas se producen, la secuencia genética por sí sola no define cuándo se producen estas proteínas. La epigenética son una serie de modificaciones en el ADN que no alteran directamente su secuencia y se encargan de regular cuándo se activan o se silencian genes específicos. De esta manera, aunque el ADN sea el mismo en todas las células del organismo, las capas de marcas epigenéticas no lo son, haciendo que la expresión génica ocurra de forma diferente, y, por tanto, cambiando la funcionalidad de las células.

Los mecanismos epigenéticos comprenden un conjunto de modificaciones bioquímicas que afectan tanto al ADN como a las proteínas que lo organizan, como las histonas. Entre estas modificaciones destacan la metilación del ADN, los cambios postraduccionales en las histonas y los microARNs (**Figura 1**). El conjunto completo de estas señales en un organismo se conoce como epigenoma, y actúa como una capa reguladora adicional sobre la secuencia genética.

Al igual que ocurre con el genoma, el epigenoma también se transmite a la descendencia a través de las marcas que poseen las células germinales. Sin embargo, a diferencia del genoma, que se mantiene relativamente constante y se transmite de forma estable entre generaciones, el epigenoma muestra una notable plasticidad y puede responder de forma dinámica a estímulos ambientales a lo largo de toda la vida. Esta flexibilidad permite, por ejemplo, que personas con la misma dotación genética, como los gemelos monocigóticos, desarrollen diferencias epigenéticas a medida que envejecen, especialmente si llevan estilos de vida distintos. Estas variaciones pueden contribuir a que presenten características fenotípicas diferentes y a que su susceptibilidad a ciertas enfermedades diverja con el tiempo.

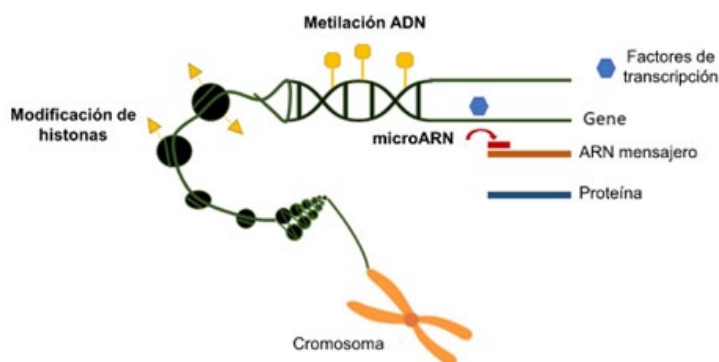


Figura 1. Principales mecanismos epigenéticos.

TIPOS DE MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Metilación de ADN

Una de las formas más comunes de silenciar la actividad de un gen en organismos superiores es mediante la metilación del ADN, la cual consiste en la incorporación covalente de un grupo metilo ($-\text{CH}_3$) en el carbono 5 del anillo de las citosinas. Esta modificación epigenética es llevada a cabo por un grupo específico de enzimas conocidas como ADN metiltransferasas (DNMTs), que catalizan la transferencia del grupo metilo desde la molécula donadora S-adenosilmetionina (SAM) hacia el ADN.

La metilación del ADN afecta la estructura de la cromatina, favoreciendo una conformación más compacta o cerrada que restringe el acceso de la maquinaria de transcripción, lo que da lugar al apagado génico. En general, se observa que niveles elevados de metilación están correlacionados con una menor expresión de los genes afectados. Sin embargo, la metilación puede tanto activar como inhibir un gen dependiendo del lugar donde ocurra y del gen específico implicado.

La metilación ocurre en el contexto de sitios CpG, es decir, cuando en el genoma aparece una citosina seguida de una guanina. El genoma humano contiene más de 30 millones de sitios CpG muchos de los cuales pueden ser modificados por metilación. Estas secuencias tienden a agruparse en regiones conocidas como islas CpG, caracterizadas por tener más de 500 pares de bases con un alto contenido de CG. Más de la mitad de los genes humanos presentan islas CpG en sus promotores, lo que sugiere un papel crucial de estas regiones en la regulación transcripcional.

Marcas de histonas

Dado el gran volumen de material genético presente en los genomas de los organismos eucariotas, el ADN debe almacenarse de manera compacta dentro del núcleo celular. Esta compactación se logra a través de una estructura llamada cromatina, cuya unidad básica es el nucleosoma. Este está compuesto por un complejo octamérico formado por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, alrededor del cual se enrollan aproximadamente 146 pares de bases de ADN, equivalentes a unas 1.8 vueltas. Entre nucleosomas adyacentes se encuentra un segmento de ADN conocido como ADN linker o espaciador, que otorga flexibilidad estructural a la cromatina. Esta disposición genera una apariencia característica similar a un “collar de cuentas”.

Una vez establecidos los patrones de metilación, el siguiente nivel de regulación epigenética implica la modificación de las histonas que forman parte del nucleosoma. Estas proteínas poseen extensiones en sus extremos N-terminales, llamadas colas, que sobresalen del nucleosoma y son blanco de múltiples

modificaciones postraduccionales covalentes. Estas modificaciones, conocidas como marcas epigenéticas de histonas, incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ADP-ribosilación, sumoilación y ubiquitinación (es decir, la adición de grupos acetilo, metilo, fosfato, ADP-ribosa, SUMO o ubiquitina, respectivamente). Al igual que ocurre con la metilación de citosinas en el ADN, las marcas de histonas que resultan en un alto grado de compactación de la cromatina se asocian con la represión de la transcripción génica, ya que impide el acceso de los complejos necesarios para iniciar la transcripción.

Dado el número de posibles sitios modificables en las colas de histonas y la diversidad de modificaciones que pueden ocurrir, las combinaciones posibles son numerosas, lo que ha llevado a proponer la existencia de un “código de histonas”. Este código representa el conjunto de marcas presentes en regiones específicas de la cromatina y tiene un papel crucial en la regulación epigenética de la expresión génica, ya que influye en la estructura y accesibilidad de la cromatina a los factores de transcripción y las ARN polimerasas.

Algunas marcas de histonas tienen un papel especialmente relevante en la regulación de la expresión génica, como es el caso de la acetilación/desacetilación, mediadas por las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas desacetilasas (HDAC), respectivamente.

La nomenclatura de estas marcas consiste en indicar la histona implicada, seguida del aminoácido modificado, su posición en la secuencia y el tipo de modificación. Por ejemplo, H3K27me3 se refiere a la trimetilación (me3) de la lisina (K) en la posición 27 de la histona H3.

MicroARNs

Los microARNs o miARNs son pequeñas moléculas de ARN de cadena sencilla, de unos 22 nucleótidos, que desempeñan un papel fundamental en la regulación postranscripcional, principalmente a través de la inhibición de la traducción. Su acción se basa en la unión específica a secuencias complementarias ubicadas en los ARN mensajeros (ARNm), lo cual conlleva su degradación o la inhibición de su traducción. Se estima que el genoma humano contiene alrededor de 1.500 genes que codifican miARNs, y que aproximadamente la mitad de los genes codificantes de proteínas presentan sitios diana para ellos. Los miARNs participan en múltiples funciones biológicas como el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la proliferación, el metabolismo y la apoptosis.

Dentro del sistema inmunológico, los miARNs se consideran elementos reguladores esenciales en procesos como la diferenciación celular, el mantenimiento de la homeostasis y la respuesta inmunitaria. Se ha demostrado que regulan mecanismos inmunológicos clave, incluyendo la presentación de antígenos,

la producción de citoquinas y las vías de señalización de linfocitos B y T. Algunos miARNs muestran una expresión predominante en tejidos hematopoyéticos y se ha observado que pueden modular la respuesta inflamatoria, lo que ha suscitado un creciente interés en su posible implicación en enfermedades autoinmunes.

PAPEL DE LA EPIGENÉTICA EN AUTOINMUNIDAD

Las variantes genéticas, como los polimorfismos de un solo nucleótido y las variaciones en el número de copias, se han asociado con una mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes concretas. No obstante, la información genética por sí sola no permite predecir quién desarrollará una enfermedad autoinmune ni cómo evolucionará. Esto se debe a que estos trastornos están condicionados no solo por la genética, sino también por factores ambientales que actúan conjuntamente con el perfil genético individual. En este contexto, las alteraciones epigenéticas representan el nexo de unión entre las exposiciones ambientales y la predisposición genética en el desarrollo de estas enfermedades.

Factores como las infecciones, los componentes de la dieta, los contaminantes ambientales y el estrés pueden inducir modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica. Cuando estas alteraciones afectan genes implicados en la regulación del sistema inmunológico o en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, pueden favorecer la aparición de respuestas autoinmunes. Por ejemplo, ciertas toxinas ambientales pueden inducir cambios en la metilación del ADN que silencian genes protectores o activan genes asociados con procesos inflamatorios.

A continuación, se detallan algunos ejemplos de cómo las modificaciones epigenéticas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la esclerosis sistémica (**Tablas 1-3**).

Lupus eritematoso sistémico

Los individuos con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan una hipometilación generalizada en su epigenoma. Comparando los epigenomas de gemelos monocigóticos en los que solo uno desarrolla LES, se ha demostrado que el gemelo afectado muestra una disminución general de la metilación del ADN ¹. Como consecuencia de esta hipometilación, genes que normalmente están reprimidos pasan a estar sobreexpresados, especialmente en células T CD4+. Se ha propuesto que esta pérdida de metilación podría deberse a una inhibición de la ADN metiltransferasa

1 (DNMT1), enzima encargada de mantener los patrones de metilación durante la replicación del ADN. Cuando la DNMT1 se inhibe, estos patrones se pierden progresivamente, lo que conduce a una hipometilación generalizada. De hecho, se ha observado una reducción significativa de la expresión de *DNMT1* en células T de pacientes con LES ².

Un ejemplo de cómo esta hipometilación afecta la expresión génica en el LES es la desmetilación del promotor E1B del gen *CD5* en linfocitos B en reposo ³. *CD5* es una proteína que suprime las señales activadoras derivadas del receptor de células B (BCR), permitiendo que estas células solo respondan a estímulos intensos. Su sobreexpresión debida a la hipometilación puede alterar la señalización del BCR, favoreciendo la activación de células B autorreactivas y promoviendo así la autoinmunidad ³. Además, se ha observado que múltiples genes relacionados con la respuesta inmunológica, como *ITGAL*, *CD40LG* y *CD70*, presentan regiones promotoras hipometiladas. En concreto, se ha sugerido que esta hipometilación del ADN modifica la estructura de la cromatina en las células T, potenciando la respuesta inflamatoria e inmune que caracteriza a esta enfermedad ^{1,4}. *ITGAL* codifica CD11a, una integrina implicada tanto en la coestimulación como en la adhesión celular. *CD70* codifica una molécula co-estimuladora que actúa como ligando de CD27, contribuyendo a la sobreestimulación de las células B para la producción de IgG y perforina. Finalmente, *CD40L* codifica una molécula co-estimuladora crítica expresada en las células T. La unión de CD40L a la molécula CD40, que se expresa en las células B, proporciona una "señal secundaria" necesaria para activar la producción de IgG. *CD40* está localizado en el cromosoma X, habiéndose descrito que la alteración en la metilación de este gen está implicada en la mayor predisposición de las mujeres a desarrollar LES ⁵.

También se ha evidenciado una expresión atípica de la DNMT1 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con LES, con una reducción del ARNm de esta enzima ⁶, en concordancia con el estado de hipometilación general observado. Además, en modelos murinos predispuestos a lupus, se han detectado alteraciones tanto en la vía de metilación del ADN como en el metabolismo de la SAM, que actúa como donador de grupos metilo ⁷.

Otro hallazgo que respalda el papel de la hipometilación en el LES proviene del lupus inducido por fármacos como la procainamida y la hidralazina. Ambos actúan como inhibidores de la metilación del ADN y se ha observado que pueden inducir anticuerpos antinucleares en la mayoría de las personas, y un cuadro similar al LES en individuos genéticamente predispuestos. La procainamida inhibe de forma competitiva a la DNMT1, mientras que la hidralazina bloquea quinasas reguladas por señales en células T y B, importantes en la regulación epigenética.

Además de en la metilación del ADN, se han identificado alteraciones en los niveles de acetilación de histonas en linfocitos B, T y monocitos de pacientes con LES en comparación con controles, lo que contribuye a la sobreexpresión de genes pro-inflamatorios. En el LES, el equilibrio entre las enzimas HATs y HDACs está alterado, lo que favorece una acetilación excesiva y una expresión génica desregulada ^{8,9}.

Por otro lado, se ha descrito una alteración de la metilación de las histonas tanto en pacientes con lupus como en modelos de ratón, incluyendo una hipometilación global de la histona H3K9 en células T CD4+ de LES y una hipermetilación específica de sitio global en varios sitios de las histonas H3 y H4 en esplenocitos de ratones con lupus ⁸. Utilizando monocitos primarios de pacientes con LES, se identificó un enriquecimiento de la marca de histonas H3K4me3 en 8.399 sitios de inicio de la transcripción ¹⁰. Además, estos datos mostraron que la marca H3K4me3 está consistentemente asociada con la transcripción génica, con cada aumento del 1% de H3K4me3 en la región “aguas abajo” del sitio de inicio de la transcripción conduciendo a un aumento promedio de ~1.5% del nivel de transcripción.

La manipulación de las modificaciones de histonas, como el uso de inhibidores de las HDAC, se ha explorado como una posible estrategia terapéutica para el LES. Estos inhibidores buscan restaurar el equilibrio en la acetilación de histonas y regular las respuestas inmunitarias ¹¹.

Numerosos estudios han evidenciado perfiles aberrantes de expresión de miARNs en células T y B de pacientes con LES. Estos miARNs desregulados contribuyen a la pérdida de tolerancia inmunológica y a la activación de linfocitos autorreactivos. Entre los

miARNs más implicados en esta disfunción inmunológica se encuentran miR-146a, miR-155 y miR-21 ¹². La vía del interferón tipo I (IFN-I), fundamental en la patogénesis del LES, también está regulada por miARNs como miR-146a y miR-125a, que modulan componentes clave de esta vía, influyendo en la intensidad y duración de la respuesta al interferón ¹³.

Los estudios en células inmunes específicas también han encontrado numerosos cambios en la expresión de miARNs asociados con la patogénesis del LES. Así, la expresión aumentada de miR-21, miR-148a, miR-126 y miR-29b en las células T CD4+ circulantes de pacientes con LES puede suprimir directa o indirectamente a la DNMT1, y contribuir así a la hipometilación del ADN en estas células ^{14,15}. También se ha demostrado que miR-21 inhibe la expresión de *PDCD4* y causa una mayor proliferación celular y expresión de CD40L e IL-10 en las células T de lupus ¹⁶.

En las células B de lupus, la expresión de miR-30a aumenta y se correlaciona negativamente con Lyn, un regulador negativo clave de la activación de las células B ¹⁷. Además, miR-155 y miR-181b activan de forma negativa a la citidina desaminasa inducida por la activación, que regula la diversificación de anticuerpos en las células B ¹⁸. También se ha observado un papel de miR-1246, que se dirige específicamente al ARNm de EBF1, en la regulación de la activación de las células B en la patogénesis del LES ¹⁹.

La expresión alterada de miARNs en sangre, suero y tejidos de pacientes con LES sugiere su potencial como biomarcadores diagnósticos. Los perfiles específicos de miARNs podrían ayudar en la detección precoz de la enfermedad y facilitar intervenciones más oportunas ²⁰.

Tabla 1. Principales modificaciones epigenéticas implicadas en el lupus eritematoso sistémico.

Modificación epigenética	Consecuencia funcional
Metilación del ADN	
Hipometilación global del ADN (↓ DNMT1)	Activación de genes reprimidos en células T CD4+
Hipometilación del promotor E1B de CD5	Sobreexpresión de CD5 → activación de células B autorreactivas
Hipometilación de promotores de ITGAL, CD70, CD40LG	Sobreexpresión de moléculas coestimuladoras → activación T/B
Desmetilación de CD40LG en el X inactivo	Mayor expresión en mujeres → ↑ susceptibilidad femenina al LES
Alteración del metabolismo de SAM	↓ disponibilidad de grupos metilo → hipometilación general
Modificaciones de histonas	
Desequilibrio HATs/HDACs	Hiperacetilación → sobreexpresión de genes inflamatorios en T, B y monocitos
Hipometilación global H3K9 / hipermetilación H3/H4	Desregulación de expresión génica en células T y esplenocitos
Enriquecimiento de H3K4me3 en TSS	↑ transcripción → respuesta inmune aumentada
microARNs	
miR-21, miR-148a, miR-126, miR-29b	Inhibición de DNMT1 → hipometilación en T CD4+
miR-146a, miR-125a	Regulación anómala del IFN tipo I → inflamación
miR-21	↑ proliferación T, ↑ CD40L e IL-10
miR-30a	↓ Lyn → hiperactividad de células B
miR-155, miR-181b	↓ diversificación de anticuerpos en células B
miR-1246	↑ activación de células B

DNMT1, ADN metiltransferasa 1; SAM, S-adenosilmetionina; HDAC, histona desacetilasas; HAT, histona acetiltransferasas; TSS, sitio de inicio de la transcripción; IFN, interferón.

Artritis reumatoide

Los fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (AR) (RASFs) juegan un papel clave tanto en la iniciación como en la perpetuación de la enfermedad ²¹. Por esta razón, muchos estudios epigenéticos en AR se centran en estas células sinoviales. Se ha observado una hipometilación global en estos fibroblastos, lo que podría ser responsable de la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias en el líquido sinovial ^{22,23}.

Algunos ejemplos de hipometilación en AR incluyen las islas CpG situadas aguas arriba de un marco de lectura abierto de un elemento L1 en monocitos. L1 es una de las principales clases de elementos repetitivos dispersos por el genoma y se usa como marcador porque, en tejido sinovial normal, se encuentra metilado. En el tejido sinovial de pacientes con AR, L1 está hipometilado como consecuencia de una menor expresión de las DNMTs. Esta reducción de la metilación en genes promotores de la respuesta inflamatoria causa una sobreexpresión de factores de crecimiento, receptores, moléculas de adhesión y citoquinas, lo que finalmente induce cambios fenotípicos irreversibles en los fibroblastos sinoviales ^{23,24}. Otro ejemplo es la hipometilación de una isla CpG dentro del promotor del gen *IL6* en monocitos, que codifica la citoquina proinflamatoria IL-6. Cuando este promotor se encuentra hipometilado, hay una sobreexpresión de IL-6, que a su vez induce una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a una hiperactivación local del circuito inflamatorio ²⁵. Sin embargo, también hay evidencia de mecanismos de hipermetilación en monocitos. Por ejemplo, en el caso del promotor del gen *DR3*, que codifica el receptor de muerte 3, una isla CpG hipermetilada puede causar la disminución de la expresión de esta proteína, que normalmente induce apoptosis y activa el factor de transcripción NF-κB. Cuando *DR3* se encuentra reprimido por hipermetilación, las células sinoviales en AR se vuelven resistentes a la apoptosis ²⁶⁻²⁸.

Por otro lado, las investigaciones que evalúan los patrones de metilación del ADN en los fibroblastos tipo sinoviocitos (FLS) han identificado loci diferencialmente metilados, como *CHI3L1*, *STAT3*, *TRAF2*, *TIMP2*, *ADAM12*, *CAPN8*, *TNFAIP8*, *CCR6*, *IL6R*, *DPP4* e *IL1*, involucrados en rutas relevantes, incluyendo el movimiento celular, la adhesión y el tráfico celular ²⁹⁻³¹. Además, la enzima MeCP2, que participa en el silenciamiento génico mediante metilación del ADN y modificación de histonas, se encuentra sobreexpresada en FLS aislados de modelos murinos de AR. Este estudio sugiere que MeCP2 podría influir en la activación y mantenimiento de la vía Wnt, la cual es responsable de la hiperplasia sinovial, la inflamación, la formación de pannus y la erosión del cartílago durante la progresión de la enfermedad ³².

También hay evidencia del efecto de factores ambientales sobre el estado de metilación de ciertas regiones promotoras. Por ejemplo, una posible expli-

cación de cómo el tabaco influye en la AR es a través de un cambio en la metilación del promotor del gen *GSTA2*, que desempeña un papel clave en la detoxificación de compuestos electrofílicos. En el mismo estudio se identificaron posiciones diferencialmente metiladas dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad, las cuales podrían influir en el riesgo genético de desarrollar AR ³³.

La modificación de histonas también juega un papel en la patogénesis de la AR ³¹. El tejido sinovial en pacientes se caracteriza por un desequilibrio entre la actividad de las HATs y las HDACs, que regulan genes implicados en la destrucción del cartílago, como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y las enzimas de la familia ADAMTS (desintegrina y metaloproteína con motivos trombospondina) ³⁴⁻³⁶. Diversos estudios han demostrado que los inhibidores de las HDACs bloquean la degradación del cartílago al inhibir la inducción de MMPs clave mediada por citoquinas proinflamatorias, tanto a nivel de ARNm como de proteína. Además, las enzimas ADAMTS también se inhiben a nivel de ARNm ³⁷. La hiperacetilación de las histonas en las células sinoviales induce la expresión de p16 y p21 (inhibidores de quinasas dependientes de ciclina que regulan el ciclo celular), lo cual conlleva una disminución en la síntesis del factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Todos estos mecanismos contribuyen a inhibir la inflamación sinovial, la hinchazón articular y la destrucción de la articulación en modelos murinos de AR ³⁸. Asimismo, la hiperacetilación de histonas induce la represión de HIF-1α (factor inducible por hipoxia 1-alfa) y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), bloqueando así la angiogénesis en las células sinoviales ³⁹.

Es destacable que los inhibidores de las HDACs podrían constituir nuevos agentes terapéuticos condroprotectores en la artritis, gracias a su capacidad para inhibir la expresión de MMPs destructivas, ADAMTS y la producción de citoquinas en el tejido sinovial ⁴⁰⁻⁴².

Diversos miARNs se han encontrado alterados en pacientes de AR. Por ejemplo, miR-155 y miR-146 están sobreexpresados en los fibroblastos sinoviales de pacientes. La expresión de miR-155 se ve aumentada por TNF-α e IL-1β, y ejerce un efecto inhibitor sobre la expresión de MMPs en los FLS ⁴³. Además, la expresión de miR-146 se incrementa en respuesta a citoquinas proinflamatorias, y su función es regular negativamente la vía de señalización de NF-κB en monocitos ^{44,46}.

En contraste, otro estudio mostró que TNF-α induce la expresión del clúster miR-17-92 en RASFs, el cual participa en la destrucción del cartílago y en la inflamación crónica a través de la activación de la vía de señalización de NF-κB, lo que resulta en una sobreexpresión de MMPs y mediadores proinflamatorios. Este miARN muestra una fuerte correlación con los niveles de TNF-α e IL-17 ⁴⁷⁻⁴⁸.

Otro miARN implicado en AR es miR-203, que también reprime la expresión de varias MMPs e inhibe la producción de IL-6 ⁴⁹.

Tabla 2. Principales modificaciones epigenéticas implicadas en la artritis reumatoide.

Modificación epigenética	Consecuencia funcional
Metilación del ADN	
Hipometilación global en RASFs	Sobreexpresión de citoquinas inflamatorias en el líquido sinovial
Hipometilación del elemento L1	Activación de genes relacionados con inflamación, crecimiento y adhesión
Hipometilación del promotor de <i>IL6</i> en monocitos	Sobreexpresión de <i>IL-6</i> → aumento del circuito inflamatorio local
Hipermetilación del promotor de <i>DR3</i>	Disminución de <i>DR3</i> → resistencia a la apoptosis en células sinoviales
Loci diferencialmente metilados en FLS (<i>CHI3L1</i> , <i>STAT3</i> , etc.)	Alteraciones en rutas de movimiento celular, adhesión y tráfico
Sobreexpresión de MeCP2 en FLS	Activación de la vía Wnt → hiperplasia sinovial, pannus, erosión del cartílago
Efecto del tabaco sobre la metilación de <i>GSTA2</i>	Disminución <i>GSTA2</i> → alteración de la detoxificación
Modificaciones de histonas	
Desequilibrio HATs/HDACs	↑ MMPs y ADAMTS → degradación de cartílago; inflamación articular
Hiperacetilación en sinoviocitos	↑ p16 y p21 → ↓ TNF-α → inhibición de inflamación y destrucción articular
Inhibidores de HDACs	↓ HIF-1α y VEGF → bloqueo de angiogénesis sinovial
	Supresión de inflamación sinovial y destrucción del cartílago
microARNs	
miR-155	↑ por TNF-α e IL-1β → Inhibe MMPs en FLS
miR-146	Regulación negativa de la vía NF-κB en monocitos
miR-17-92	↑ NF-κB → ↑ MMPs e inflamación crónica
miR-203	↑ MMPs e IL-6 → modulación de la inflamación

RASF, fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide; FLS, fibroblastos tipo sinoviocitos; HDAC, histona desacetilasas; HAT, histona acetiltransferasas; MMP, metaloproteinasas de matriz; ADAMTS, desintegrina y metaloproteína con motivos trombospondina; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; HIF-1α, factor inducible por hipoxia 1-alfa; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

Esclerosis sistémica

La metilación del ADN desempeña un papel significativo en la patogénesis de la esclerosis sistémica (SSc) actuando sobre tres tipos celulares clave implicados en la enfermedad: los fibroblastos, las células endoteliales y los linfocitos.

La fibrosis es el resultado de una producción excesiva de colágeno y componentes de la matriz extracelular, así como de una remodelación defectuosa de esta. Estudios previos han demostrado que el factor de transcripción Fli1, codificado por el gen *FLI1*, que actúa como un potente represor transcripcional de colágeno, se encuentra reprimido en la piel y los fibroblastos de pacientes con SSc. Un análisis más detallado de este gen reveló una metilación significativa de sitios CpG en la región promotora en los fibroblastos de pacientes^{50,51}. Cabe destacar que esta represión de Fli1 y la sobreexpresión de colágeno se revertieron *in vitro* al tratar los fibroblastos de SSc con 5-azacitidina, un inhibidor de la DNMT1 y agente desmetilante universal. Además, diversas enzimas implicadas en la metilación del ADN (MBD-1, MBD-2 y MeCP-2) se encontraron significativamente elevadas en fibroblastos de SSc comparados con fibroblastos sanos.

Por otro lado, estudios de metilación del ADN a escala genómica han confirmado la hipometilación y sobreexpresión de dos genes de colágeno (*COL23A1* y *COL4A2*) en fibroblastos de SSc cutánea difusa (dcSSc) y limitada (lcSSc) en comparación con controles, así como la hipometilación de varios otros genes de colágeno en cada subtipo por separado⁵². Además, el gen *TNXB*, que codifica una proteína de la matriz extracelular implicada en su maduración, se encuentra hipometilado en fibroblastos de dcSSc y lcSSc⁵².

Como ocurre en el LES, las células CD4+ en la SSc se caracterizan por una hipometilación global debida a una menor expresión y actividad de la DNMT1⁵³. Esta hipometilación global puede inducir la reactivación de secuencias endoparasitarias, como los elementos retrotransponibles LINE-1, que contribuyen a la actividad autoinmune. Además, al igual que en LES, en la SSc también se ha observado una hipometilación del promotor de genes que codifican las moléculas coestimuladoras CD40L, CD70 y CD11a⁵⁴⁻⁵⁷.

Por otro lado, los pacientes con SSc, presentan una reducción significativa en el número de células T reguladoras (Tregs), un subtipo de células con actividad

inmunosupresora. Esta disminución de Tregs se ha vinculado con el estado de metilación del gen FOXP3, que codifica un factor de transcripción esencial para la diferenciación y función de las Tregs⁵⁸.

En relación a la modificación de histonas, se ha descrito un aumento de los niveles de expresión de la marca de histona H3K27me3 (trimetilación de la lisina en posición 27 de la histona 3), represora de la transcripción, así como de la enzima EZH2 que cataliza esta trimetilación en fibroblastos de SSc en comparación con células control⁵⁹. Esta enzima participa en la diferenciación de células T, la angiogénesis de células endoteliales y la transformación en miofibroblastos. La inhibición de EZH2 mediante DZNep reduce la fibrosis tanto *in vitro* como *in vivo*, a través de la disminución de la expresión de *EZH2*, *H3K27me3*, *COL1A1*, *TGFB*, *FRA2* y *LRRC16A* de forma dosis-dependiente. De manera similar, DZNep reduce la expresión de *DNMT1*, *DNMT3A* y *MECP2*, lo que conlleva una reducción de la metilación del ADN. Además, la expresión de la enzima EZH2 también se encuentra aumentada en células endoteliales de SSc, afectando a la adhesión y migración celular^{60,61}. De manera similar, se encontró que, en pacientes de SSc, el gen supresor de colágeno *FLI1* tenía más regiones con H3 y H4 desacetiladas y más regiones metiladas en su promotor en comparación con controles. La adición de un inhibidor de las HDACs (trichostatina A) y un inhibidor de las DNMTs normalizó la expresión de colágeno tipo I en fibroblastos de SSc⁵⁰. Otro factor profibrótico importante es la HAT p300, que está regulada por SIRT1⁶². P300 modifica factores de transcripción que afectan a la región reguladora del gen del colágeno. Los niveles de SIRT1 están significativamente disminuidos en los fibroblastos dérmicos de SSc en comparación con controles.

Las HDACs desempeñan un papel clave en la regulación de la proliferación y migración de las células endoteliales. En el contexto de la SSc, se ha observado que la expresión de HDAC5, un factor conocido por su actividad antiangiogénica, está significativamente aumentada en las células endoteliales microvasculares de pacientes con esta enfermedad. Este incremento sugiere que HDAC5 podría tener un papel importante en el desarrollo de la vasculopatía característica de la SSc, un proceso patológico que suele preceder a la fibrosis tisular⁶³.

En SSc se ha descrito una alteración en los niveles de numerosos miARNs. En 2010, el primer estudio centrado en los niveles de miARNs en fibroblastos de pacientes con SSc mostró que miR-29a estaba disminuido⁶⁴. Curiosamente, la inhibición de miR-29a en fibroblastos dérmicos normales incrementaba la producción de colágeno tipo I y III, mientras que su sobreexpresión en fibroblastos de pacientes con SSc reducía la expresión de colágeno. Análisis adicionales mostraron que miR-206, miR-125b y let-7g estaban desregulados en la piel de pacientes con SSc. Dado

que miR-125b regula múltiples moléculas implicadas en la patología de la SSc, como SMAD5, IL-1F10, IL-6R e IL-13, su reducción se asocia con el aumento de estas moléculas. Asimismo, en los fibroblastos de SSc y en fibroblastos normales estimulados con TGF- β , se observó una disminución de varios miARNs relacionados con el colágeno. El colágeno tipo I, cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$, está regulado por miR-196a y let-7a, cuya expresión está disminuida en fibroblastos de SSc tanto *in vivo* como *in vitro*^{65,66}. La inhibición mediante transfección de miR-196a y let-7a provocó un aumento en la expresión de colágeno tipo I, mientras que su sobreexpresión la redujo. Curiosamente, niveles séricos bajos de miR-196a y let-7a se han asociado con una puntuación más alta en la escala modificada de Rodnan (mRSS), indicando fibrosis cutánea más extensa. Además, los pacientes con niveles bajos de let-7a presentaron menor frecuencia de anticuerpos anticentrómero, lo que sugiere un papel inmunorregulador de este miARN⁶⁶. Otro miARN relevante en SSc es miR-150, que se encuentra infrarregulado⁶⁷. Este miARN regula la integrina- $\beta 3$, un inductor conocido de TGF- β . La sobreexpresión de miR-150 en fibroblastos dérmicos de SSc redujo los niveles de integrina- $\beta 3$, SMAD3 fosforilado y la deposición de colágeno tipo I, mientras que su inhibición tuvo efectos opuestos. Por otro lado, IL-17A es conocida por tener efectos anti-fibróticos a través de la estimulación de la sobreexpresión de miR-129-5p, que a su vez reduce la producción de colágeno tipo I $\alpha 1$. El receptor de IL-17 está disminuido en los fibroblastos de SSc, lo que se asocia con una menor expresión de miR-129-5p y una mayor producción de colágeno tipo I $\alpha 1$ ⁶⁸.

La expresión de otros miARNs varía según el fenotipo de la enfermedad: por ejemplo, miR-7 se encontró sobreexpresado en fibroblastos de SSc tanto *in vivo* como *in vitro*⁶⁹, pero disminuido en fibroblastos de pacientes con lcSSc *in vivo*⁷⁰. Otros miARNs sobreexpresados en SSc incluyen miR-142⁷¹, miR-92a⁷² y miR-483-5p⁷³, mientras que uno de los miARNs infrarregulados es miR-152⁷⁴.

TERAPIA EPIGENÉTICA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los estudios epigenéticos llevados a cabo en los últimos años han permitido alcanzar un conocimiento más profundo de los mecanismos epigenéticos implicados en las enfermedades autoinmunes. Una característica distintiva del epigenoma, frente al genoma, es su reversibilidad en determinadas condiciones, lo que ha impulsado el interés en el desarrollo de terapias epigenéticas, que podrían permitir modificar la actividad de genes clave sin necesidad de alterar la secuencia genética subyacente.

Tabla 3. Principales modificaciones epigenéticas implicadas en la esclerosis sistémica.

Modificación epigenética	Consecuencia funcional
Metilación del ADN	
Metilación del promotor de <i>FLI1</i> en fibroblastos Hipometilación de genes <i>COL23A1</i> , <i>COL4A2</i> y <i>TNXB</i> Hipometilación global en CD4+ T cells Hipometilación de promotores de <i>CD40L</i> , <i>CD70</i> e <i>ITGAL</i> Hipermetilación del promotor de <i>FOXP3</i> Sobreexpresión de MBD-1, MBD-2, MeCP2	Represión de <i>FLI1</i> → sobreexpresión de colágeno → fibrosis Sobreexpresión de colágeno → fibrosis cutánea en dcSSc y lcSSc Activación de retrotransposones (LINE-1) → actividad autoinmune Sobreexpresión de moléculas coestimuladoras → activación inmunitaria Reducción de Tregs → pérdida de tolerancia inmunológica Alteración del control epigenético en fibroblastos
Modificaciones de histonas	
Aumento de H3K27me3 y EZH2 en fibroblastos Aumento de EZH2 en células endoteliales Desacetilación de H3 y H4 en promotor de <i>FLI1</i> Aumento de HDAC5 en células endoteliales Disminución de SIRT1 → ↑ p300 (HAT)	Represión génica → fibrosis y disfunción angiogénica Alteración de adhesión y migración celular → vasculopatía Represión de <i>FLI1</i> → aumento de colágeno tipo I Inhibición de factores proangiogénicos → vasculopatía ↑ Activación de genes profibróticos
microARNs	
miR-29a miR-196a y let-7a miR-125b miR-150 miR-129-5p miR-7 miR-142, miR-92a, miR-483-5p miR-152	↑ Colágeno tipo I y III en fibroblastos ↑ Colágeno tipo I → fibrosis cutánea más extensa ↑ SMAD5, IL-1F10, IL-6R, IL-13 → exacerbación inflamatoria y fibrogenesis ↑ Integrina-β3 → ↑ TGF-β, SMAD3 → ↑ colágeno tipo I ↑ Colágeno tipo I α1 Regulación diferencial de colágeno según subtipo de SSc Asociación con procesos fibrogénicos ↑ DNMT1 → metilación aberrante en células endoteliales

dcSSc, esclerosis sistémica cutánea difusa; lcSSc, esclerosis sistémica cutánea limitada; Tregs, T reguladoras; HDAC, histona desacetilasas; HAT, histona acetiltransferasas; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta; DNMT, ADN metiltransferasa.

Las llamadas “epidrugs”, definidas como inhibidores de pequeñas moléculas que actúan sobre el epigenoma o sobre enzimas con actividad epigenética, se han desarrollado para las tres categorías de reguladores epigenéticos que se conocen: enzimas que añaden marcas epigenéticas (escritores), enzimas que reconocen marcas epigenéticas (lectores) y enzimas que borran estas marcas (borradores). Estos enfoques incluyen principalmente inhibidores de las DNMTs, inhibidores de las HDACs y estrategias combinadas de fármacos. Las expectativas generadas por las “epidrugs” han provocado un aumento en el número de compuestos químicos que actualmente se encuentran en ensayos preclínicos o clínicos ⁷⁵.

Como se ha descrito durante los apartados anteriores, se han investigado varios usos preclínicos de inhibidores de las HDACs y de las DNMTs como estrategias para paliar el LES, la AR y la SSc, ya que exhiben fuertes funciones inmunomoduladoras en las células inmunitarias. De forma interesante, un efecto indirecto sobre el epigenoma de pacientes con LES puede lograrse mediante el uso de fármacos no epigenéticos aprobados por la FDA, como el metotrexato,

que se asocia con un aumento global de la metilación del ADN y la restauración de la función de las células Tregs en el tratamiento de la AR ⁷⁶. Sin embargo, aunque se han realizado numerosos ensayos clínicos evaluando fármacos epigenéticos en el campo de la oncología, hasta el momento, la única “epidrug” directamente dirigida para trastornos inmunológicos que actualmente participa en un ensayo clínico es el inhibidor de la HDAC ITF2357 (givinostat), que mejora la inflamación y previene la destrucción articular en la artritis idiopática juvenil sistémica ⁷⁷.

A pesar de su potencial, la terapia epigenética presenta importantes limitaciones que dificultan su aplicación clínica. Una de las principales es la falta de especificidad, ya que las “epidrugs” actualmente aprobadas modifican marcas epigenéticas en múltiples regiones del genoma de forma indiscriminada, lo que puede activar genes no deseados. Además, muchas enzimas epigenéticas tienen una actividad “promiscua”, actuando sobre múltiples sustratos, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios. Aunque nuevas estrategias como la edición epigenética basada en CRISPR y el uso de ARN guía ofrecen so-

luciones prometedoras para dirigir los cambios epigenéticos de forma específica, su aplicación clínica aún plantea importantes desafíos técnicos. Se requiere, por tanto, una investigación más profunda sobre los mecanismos epigenéticos para desarrollar fármacos epigenéticos altamente específicos. La combinación de la terapia epigenética con la inmunoterapia tradicional proporcionará valiosos avances en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS

- Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Ignacio Martin-Subero J, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.* 2010;20(2):170–9.
- Balada E, Ordi-Ros J, Serrano-Acedo S, Martinez-Lostao L, Rosa-Leyva M, Vilardell-Tarrés M. Transcript levels of DNA methyltransferases DNMT1, DNMT3A and DNMT3B in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2008;124(3):339–47.
- Garaud S, Le Dantec C, Jousse-Joulin S, Hanrotel-Saliou C, Saraux A, Mageed RA, et al. IL-6 modulates CD5 expression in B cells from patients with lupus by regulating DNA methylation. *J Immunol.* 2009;182(9):5623–32.
- Hedrich CM, Mäbert K, Rauen T, Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenomics.* 2017;9(4):505–25.
- Lu Q, Wu A, Tesmer L, Ray D, Yousif N, Richardson B. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J Immunol.* 2007;179(9):6352–8.
- Nawrocki MJ, Majewski D, Puszczewicz M, Jagodziński PP. Decreased mRNA expression levels of DNA methyltransferases type 1 and 3A in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2017;37(5):775–83.
- Yang ML, Gee AJP, Gee RJ, Zurita-Lopez CI, Khare S, Clarke SG, et al. Lupus autoimmunity altered by cellular methylation metabolism. *Autoimmunity.* 2013;46(1):21–31.
- Hu N, Qiu X, Luo Y, Yuan J, Li Y, Lei W, et al. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *J Rheumatol.* 2008;35(5):804–10.
- Zhao M, Wang J, Liao W, Li D, Li M, Wu H, et al. Increased 5-hydroxymethylcytosine in CD4(+) T cells in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2016;69:64–73.
- Zhang Z, Shi L, Dawany N, Kelsen J, Petri MA, Sullivan KE. H3K4 tri-methylation breadth at transcription start sites impacts the transcriptome of systemic lupus erythematosus. *Clin Epigenetics.* 2016;8(1):1–13.
- Reilly CM, Regna N, Mishra N. HDAC inhibition in lupus models. *Mol Med.* 2011;17(5–6):417–25.
- Choi D, Kim J, Yang JW, Kim JH, Park S, Shin J Il. Dysregulated MicroRNAs in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Int J Biol Sci.* 2023;19(8):2495–514.
- Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1065–75.
- Pan W, Zhu S, Yuan M, Cui H, Wang L, Luo X, et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J Immunol.* 2010;184(12):6773–81.
- Zhao S, Wang Y, Liang Y, Zhao M, Long H, Ding S, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1376–86.
- Alhassbalawi NK, Ebrahimabad MZ, Seyedhosseini FS, Bagheri Y, Abdollahi N, Nazari A, et al. Circulating miR-21 Overexpression Correlates with PDCD4 and IL-10 in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Promising Diagnostic and Prognostic Biomarker. *Reports Biochem Mol Biol.* 2023;12(2):220–32.
- Liu Y, Dong J, Mu R, Gao Y, Tan X, Li Y, et al. MicroRNA-30a promotes B cell hyperactivity in patients with systemic lupus erythematosus by direct interaction with Lyn. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1603–11.
- De Yébenes VG, Belver L, Pisano DG, González S, Villasante A, Croce C, et al. miR-181b negatively regulates activation-induced cytidine deaminase in B cells. *J Exp Med.* 2008;205(10):2199–206.
- Luo S, Liu Y, Liang G, Hao M, Wu H, Liang Y, et al. The role of microRNA-1246 in the regulation of B cell activation and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Epigenetics.* 2015;7(1).
- Carlsen AL, Schetter AJ, Nielsen CT, Lood C, Knudsen S, Voss A, et al. Circulating microRNA expression profiles associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1324–34.
- Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, Gay S, Neidhart M. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3613–22.
- Fu LH, Ma CL, Cong B, Li SJ, Chen HY, Zhang JG. Hypomethylation of proximal CpG motif of interleukin-10 promoter regulates its expression in human rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(11):1373–80.
- Neidhart M, Rethage J, Kuchen S, Künzler P, Crowl RM, Billingham ME, et al. Retrotransposable L1 elements expressed in rheumatoid arthritis synovial tissue: association with genomic DNA hypomethylation and influence on gene expression. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2634–47.
- Kuchen S, Seemayer CA, Rethage J, Von Knoch R, Kuenzler P, Michel BA, et al. The L1 retroelement-related p40 protein induces p38delta MAP kinase. *Autoimmunity.* 2004;37(1):57–65.
- Nile CJ, Read RC, Akil M, Duff GW, Wilson AG. Methylation status of a single CpG site in the IL6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2686–93.

26. Bull MJ, Williams AS, Mecklenburgh Z, Calder CJ, Towhig JP, Elford C, et al. The Death Receptor 3-TNF-like protein 1A pathway drives adverse bone pathology in inflammatory arthritis. *J Exp Med*. 2008;205(11):2457–64.
27. Osawa K, Takami N, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Death receptor 3 (DR3) gene duplication in a chromosome region 1p36.3: gene duplication is more prevalent in rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2004;5(6):439–43.
28. Takami N, Osawa K, Miura Y, Komai K, Taniguchi M, Shiraishi M, et al. Hypermethylated promoter region of DR3, the death receptor 3 gene, in rheumatoid arthritis synovial cells. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):779–87.
29. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):110–7.
30. de la Rica L, Urquiza JM, Gómez-Cabrero D, Islam ABMMK, López-Bigas N, Tegnér J, et al. Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression. *J Autoimmun*. 2013;41:6–16.
31. Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Mousavi MJ, Sharafat Vaziri A, Jamshidi A, et al. Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(3):171–86.
32. Miao CG, Huang C, Huang Y, Yang YY, He X, Zhang L, et al. MeCP2 modulates the canonical Wnt pathway activation by targeting SFRP4 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes in rats. *Cell Signal*. 2013;25(3):598–608.
33. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013;31(2):142–7.
34. Buckland J. Rheumatoid arthritis: HDAC and HDACi: pathogenetic and mechanistic insights. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):682.
35. Grabiec AM, Reedquist KA. Histone deacetylases in RA: epigenetics and epiphenomena. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5).
36. Huber LC, Brock M, Hemmatazad H, Giger OT, Moritz F, Trenkmann M, et al. Histone deacetylase/ acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1087–93.
37. Young DA, Lakey RL, Pennington CJ, Jones D, Kevorkian L, Edwards DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate metalloproteinase gene expression in chondrocytes and block cartilage resorption. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R503.
38. Nishida K, Komiyama T, Miyazawa SI, Shen ZN, Furumatsu T, Doi H, et al. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21(WAF1/Cip1) expression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3365–76.
39. Manabe H, Nasu Y, Komiyama T, Furumatsu T, Kitamura A, Miyazawa S, et al. Inhibition of histone deacetylase down-regulates the expression of hypoxia-induced vascular endothelial growth factor by rheumatoid synovial fibroblasts. *Inflamm Res*. 2008;57(1):4–10.
40. Grabiec AM, Korchynskiy O, Tak PP, Reedquist KA. Histone deacetylase inhibitors suppress rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte and macrophage IL-6 production by accelerating mRNA decay. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):424–31.
41. Choo QY, Ho PC, Tanaka Y, Lin HS. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1447–60.
42. Nasu Y, Nishida K, Miyazawa S, Komiyama T, Kadota Y, Abe N, et al. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses synovial inflammation and subsequent cartilage destruction in a collagen antibody-induced arthritis mouse model. *Osteoarthritis Cartil*. 2008;16(6):723–32.
43. Stanczyk J, Leslie Pedrioli DM, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1001–9.
44. Li J, Wan Y, Guo Q, Zou L, Zhang J, Fang Y, et al. Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3).
45. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1284–92.
46. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, Okuhara A, Izumi B, Deie M, et al. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;15:11:209.
47. Trenkmann M, Brock M, Gay RE, Michel BA, Gay S, Huber LC. Tumor necrosis factor α -induced microRNA-18a activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through a feedback loop in NF- κ B signaling. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):916–27.
48. Philippe L, Alsaleh G, Bahram S, Pfeffer S, Georgel P. The miR-17 ~ 92 Cluster: A Key Player in the Control of Inflammation during Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2013;19:4:70.
49. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, Filer A, Raza K, Kolling C, et al. Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):373–81.
50. Wang Y, Fan PS, Kahaleh B. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2271–9.
51. Qi Q, Guo Q, Tan G, Mao Y, Tang H, Zhou C, et al. Predictors of the scleroderma phenotype in fibroblasts from systemic sclerosis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(2):160–8.
52. Altork N, Tsou PS, Coit P, Khanna D, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific

- DNA methylation aberrancies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1612–20.
53. Lei W, Luo Y, Yan K, Zhao S, Li Y, Qiu X, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(5):369–74.
54. Lian XR, Xiao R, Hu XH, Kanekura T, Jiang HY, Li YP, et al. DNA demethylation of CD40l in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2338–45.
55. Valentini G, Romano ME, Naclerio C, Bisogni R, Lamberti A, Turco MC, et al. Increased expression of CD40 ligand in activated CD4+ T lymphocytes of systemic sclerosis patients. *J Autoimmun.* 2000;15(1):61–6.
56. Jiang HY, Xiao R, Lian XR, Kanekura T, Luo YY, Yin YX, et al. Demethylation of TNFSF7 contributes to CD70 overexpression in CD4+ T cells from patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;143(1):39–44.
57. Wang YY, Shu Y, Xiao YF, Wang Q, Kanekura T, Li YP, et al. Hypomethylation and overexpression of ITGAL (CD11a) in CD4(+) T cells in systemic sclerosis. *Clin Epigenetics.* 2014;6(1).
58. Wang YY, Wang Q, Sun XH, Liu RZ, Shu Y, Kanekura T, et al. DNA hypermethylation of the forkhead box protein 3 (FOXP3) promoter in CD4+ T cells of patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):39–47.
59. Tsou PS, Campbell P, Asif Amin M, Coit P, Miller S, Fox DA, et al. Inhibition of EZH2 prevents fibrosis and restores normal angiogenesis in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(9):3695–702.
60. Maleszewska M, Vanchin B, Harmsen MC, Krenning G. The decrease in histone methyltransferase EZH2 in response to fluid shear stress alters endothelial gene expression and promotes quiescence. *Angiogenesis.* 2016;19(1):9–24.
61. Dreger H, Ludwig A, Weller A, Stangl V, Baumann G, Meiners S, et al. Epigenetic regulation of cell adhesion and communication by enhancer of zeste homolog 2 in human endothelial cells. *Hypertens.* 2012;60(5):1176–83.
62. Ghosh AK, Bhattacharyya S, Lafyatis R, Farina G, Yu J, Thimmapaya B, et al. p300 is elevated in systemic sclerosis and its expression is positively regulated by TGF- β : epigenetic feed-forward amplification of fibrosis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1302–10.
63. Tsou PS, Wren JD, Amin MA, Schioppa E, Fox DA, Khanna D, et al. Histone Deacetylase 5 Is Overexpressed in Scleroderma Endothelial Cells and Impairs Angiogenesis via Repression of Proangiogenic Factors. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68(12):2975–85.
64. Maurer B, Stanczyk J, Jüngel A, Akhmetshina A, Trenkmann M, Brock M, et al. MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1733–43.
65. Honda N, Jinnin M, Kajihara I, Makino T, Makino K, Masuguchi S, et al. TGF- β -mediated downregulation of microRNA-196a contributes to the constitutive upregulated type I collagen expression in scleroderma dermal fibroblasts. *J Immunol.* 2012;188(7):3323–31.
66. Makino K, Jinnin M, Hirano A, Yamane K, Eto M, Kusano T, et al. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. *J Immunol.* 2013;190(8):3905–15.
67. Zhu H, Luo H, Zuo X. MicroRNAs: their involvement in fibrosis pathogenesis and use as diagnostic biomarkers in scleroderma. *Exp Mol Med.* 2013;45(9).
68. Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Kajihara I, Makino T, et al. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts. *J Immunol.* 2012;188(8):3573–83.
69. Kajihara I, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Honda N, Igata T, et al. Increased accumulation of extracellular thrombospondin-2 due to low degradation activity stimulates type I collagen expression in scleroderma fibroblasts. *Am J Pathol.* 2012;180(2):703–14.
70. Etoh M, Jinnin M, Makino K, Yamane K, Nakayama W, Aoi J, et al. microRNA-7 down-regulation mediates excessive collagen expression in localized scleroderma. *Arch dermatological Res.* 2013;305(1):9–15.
71. Makino K, Jinnin M, Kajihara I, Honda N, Sakai K, Masuguchi S, et al. Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(1):34–9.
72. Sing T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Makino K, Kajihara I, et al. microRNA-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(9):1550–6.
73. Chouri E, Servaas NH, Bekker CPJ, Affandi AJ, Cossu M, Hillen MR, et al. Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2018;89:162–70.
74. Huang J, Wang Y, Guo Y, Sun S. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1. *Hepatology.* 2010;52(1):60–70.
75. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet.* 2019;20(2):109–27.
76. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, Amjadi P, Green P, Read JE, et al. Methotrexate Restores Regulatory T Cell Function Through Demethylation of the FoxP3 Upstream Enhancer in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67(5):1182–92.
77. Vojinovic J, Damjanov N, D'Urzo C, Furlan A, Susic G, Pasic S, et al. Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1452–8.

REVISIÓN



Julio
Sánchez
Román¹



Francisco
José García
Hernández^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹ y
Servicio de Medicina Interna²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

(Segunda parte: Diagnóstico y Tratamiento)

EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO

Establecer, en un paciente en concreto, el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica o sus análogos (fibromialgia, encefalitis miálgica, etc.) bien considerándolos como variantes diferenciadas o, bien unificados como síndrome de fatiga crónica/encefalitis miálgica (SFC/EM), que es la tendencia integradora actual¹, no es nada fácil.

En el Simposium de 1999, que decidió dicha definición unificada, se acordó que el SFC/EM “es una enfermedad orgánica de origen desconocido”². No obstante, esta consideración de “orgánica” plantea serias dudas si atendemos a la multiplicidad de teorías patogénicas, en general con puntos de vista parciales y muchas de ellas contradictorias, que se han planteado³⁻⁶ (analizadas en la primera parte de nuestro trabajo), ya que ninguna de ellas ofrece una explicación convincente, que permita establecer claramente lo “que es” y “lo que no es” (sensibilidad y especificidad) SFC/EM como entidad “orgánica” definida.

Como consecuencia de no contar con una patogenia clara, ninguno de los marcadores, analíticos o morfológicos, que se han sugerido por distintos investigadores tiene suficiente validez que permita asegurar dicho diagnóstico⁷⁻⁸ por lo que, este, se basaría en la descripción de los datos clínicos reportados por cada paciente así como en los datos objetivos de la exploración que, por exclusión, nos permitan diferenciar este síndrome de otros procesos que pudieran presentar síntomas parecidos⁹.

Debido a la desproporción entre lo prolijo de las manifestaciones clínicas y la pobreza de resultados en cuanto a la investigación de sus causas, en cada

caso particular, se ha llegado a plantear por distintos autores que el SFC/EM, y análogos, no existen como enfermedades definidas¹⁰⁻¹⁷. Para los más críticos, consistirían realmente en la expresión incrementada de sensaciones normales que son muy frecuentes en la población general: todo el mundo tiene dolor en algún momento e incluso dolor crónico de por vida (“el dolor es real, pero la fibromialgia no”) ¹³. Según su criterio, sobre ese substrato hipersensible actuarían diferentes elementos amplificadores entre los que se menciona el hecho de que en los afectados, convertidos en víctimas de la “industria lucrativa” propiciada por grupos de defensa de pacientes y por elementos médico-legales, ansiosos por certificarlos con un pronóstico desesperanzador, se llega a convertir una simple sintomatología inespecífica en una industria remunerativa¹³. Concretamente para Hadler¹², las personas que han agotado sus recursos propios para afrontar situaciones estresantes e ingresan en el ámbito sanitario, pueden convertirse en víctimas de un constructo médico iatrogénico (lo que se denomina “dominio terapéutico”)¹⁵: con la medicalización de su situación, una serie de quejas y frustraciones que aflige a la mayoría de la población, y que en algunos pacientes mal adaptados alcanzan mayor intensidad, se elevan al rango de enfermedad aunque, insiste, no por ello se puedan considerar enfermos¹⁷. Para Ehrlich¹³, la fibromialgia (o el SFC/EM) sería un diagnóstico insostenible, ya que tiende a establecerse sólo cuando no se encuentra otra causa para el dolor (o la fatiga): “nadie la tiene hasta que se diagnostica”¹³. También para Hadler¹⁴, los ineficaces “actos de tratamiento circular”, que reciben posteriormente los pacientes, solo refuerzan las conductas de enfermedad; y afirma, rotundamente, que la fibromialgia es sim-

plemente un síndrome iatrogénico, ya que debe ser nombrado por un médico para existir. “*Cuanto más se insiste (¿cuanto más se cree en ella?), más fibromialgia se detecta*”¹⁸. Sin embargo, afirman ambos autores, abundan las medidas terapéuticas supuestamente científicas: todas son ejercicios circulares, que comienzan con una clasificación de síntomas para luego indagar inútilmente en la patología, antes de aplicar etiquetas diagnósticas neológicas que no son más que reiteraciones de esos mismos síntomas presentes¹⁷. El trabajo de Hazemeijer y Rasker¹⁵ representa una revisión general muy detallada, y el de Hadler¹², una penetrante reflexión acerca de las controversias existentes sobre la “realidad” de la fibromialgia (y situaciones afines) que merece la pena leer muy detenidamente. Especialmente interesante es otro trabajo, el de Quintmer y Cohen¹⁹, que profundiza en las dificultades (e incongruencias) en la definición y concepto de estos procesos haciendo alusión a las discrepancias entre métodos esencialistas y nominalistas (tan bien analizados por Karl Popper)²⁰ concluyendo que un razonamiento circular (la denominación del síndrome y su descripción son coincidentes, por lo que esta última no aporta nada nuevo) y la estrategia de basar su concepción como una verdad esencialista, en lugar de una hipótesis nominalista, han dificultado la comprensión científica de los fenómenos que se pretenden describir¹⁹. No puede ser más rotundo Ehrlich¹³ cuando afirma que “*Cuanto antes abandonemos el diagnóstico de fibromialgia, disolvamos las organizaciones de defensa de los pacientes y detengamos las publicaciones irresponsables, mejor serviremos al público*”. Tras exponer estas posiciones negativas acerca de la existencia “real” del SFC/EM (las positivas son de sobra conocidas), dejamos al lector que tome sus propias conclusiones.

En el plano práctico ¿Qué es lo que suele recogerse en el interrogatorio de un paciente con FM/SFC? Además de describir sus síntomas concretos, estos pacientes tienen una actitud muy característica ya en el primer contacto con el médico. Olivé Marqués²¹ apunta que determinadas actitudes, enumeradas por Rotés Querol²² y que deben alertar al médico sobre la posibilidad de un “reumatismo psicógeno”, se repiten igualmente en pacientes con SFC/EM:

- a) Urgencia inexorable e injustificada en la petición de visita.
- b) “*Maladies des petits papiers*”, es decir, lista escrita de preguntas, a menudo exhaustiva, denominación que, como ya comentamos en la primera parte de nuestro trabajo, fue acuñada por Charcot para caracterizar a los pacientes con histeria y que coincide en su intención con uno de los aforismos más tajantes de un clínico extraordinariamente perspicaz como William Osler: “*Una mujer con una lista escrita de sus síntomas: neurastenia*”²³ (opinión que, no obstante, no es compartida por todos²⁴).

- c) Una gran bolsa con pruebas de imagen y otras exploraciones [lo que nosotros denominamos “*el síndrome de la talega del Corte Inglés*”].
- d) Preocupación por una futura invalidez.
- e) Dos tipos de acompañantes: tipo “*cómplice*” (que comparte el sufrimiento) o tipo “*liberado*” (ausente e indiferente en la entrevista)-
- f) Falta de correlación en la exploración física, presencia del “*signo del avión*” [abren exageradamente los brazos al referirse a sus dolores] y de abundantes muecas faciales.
- g) A menudo, toman la mano del médico durante la exploración física como modo de prevenir u obviar el dolor por su contacto.

Complementariamente, añadimos, es frecuente que los pacientes expliquen su sintomatología a la vez de forma minuciosa (contando con todo lujo de detalles “*todo lo que se le olvida*”) e imprecisa, sin concretar en lo esencial, divagando, empleando parrrrespuestas (contestando cosas que no tienen nada que ver con lo preguntado) o respuestas sinestésicas (declarando sensaciones que en realidad corresponden a un órgano de sentido diferente). Es habitual la descripción de los síntomas de forma atípica (“*atontamiento en la cabeza*”; “*tristeza en el estómago*”...) y la expresión “*Como si...*” (“*como si me quemara*”; “*como si me marease*”; “*como si se me despegara la carne del hueso*”; “*como si me subiera [el órgano que sea] la garganta*”...), la descripción de la irradiación del dolor de una manera inverosímil (hemicorporalgia, o de forma que no sigue los trayectos nerviosos de forma lógica, etc.) o las referencias anómalas a la temperatura (“*tengo fiebre pero el termómetro no la marca*” o “*mi temperatura normal son los 32 grados*”).

Es oportuno, ante la extensión de la sintomatología narrada por estos pacientes, que contrasta con la pobreza (por definición) de datos objetivos en la exploración clínica, recordar la Ley de Jores: “*Cuanto más rica, variada y desconectada con los datos objetivos sea la sintomatología, menos probable es que sea orgánica*”²⁵ ¿Cuáles son, entonces, los signos que se han considerado específicos para el diagnóstico de SFC/EM? En primer lugar se le dio una gran importancia a los llamados “*puntos gatillo o fibromiálgicos*”, que fueron descritos y divulgados por Travell²⁶ (en 1950) y Smythe²⁷ (en 1972), explorados bien por compresión manual directa o mediante aparatos digitales (algómetros de presión) aplicando una presión aproximada de 4 kg/m² y provocando, para considerar la prueba positiva, una respuesta dolorosa al menos en 11 de las 18 zonas seleccionadas. La valoración de Rotés Querol (citado por Oliver Marqués)²¹ en relación con los puntos gatillo es que:

- a) Nada más impreciso que dónde apretar.
- b) Nada más subjetivo que la intensidad con que se presiona y...
- c) Nada más decisivo que el humor del enfermo.

Si nos empeñamos, podemos inducirlos en casi todos los pacientes. Aunque acerca del mantenimiento de los puntos gatillo se recogen en la bibliografía tanto opiniones favorables²⁸ como adversas²⁹ actualmente han dejado de constar entre los criterios diagnósticos más recientes por considerarlos inespecíficos, innecesarios y accesibles sólo “al dedo de la fe”¹⁵. Para Ehrlich¹³, los dieciocho puntos de dolor a la presión son una delgada línea sobre la que basar un diagnóstico: “los diversos grupos de defensa de los pacientes han publicado un diagrama de su ubicación para que los miembros puedan decir “¡ay!” de forma convincente y hacer muecas al presionarlos”¹⁵. Se ha postulado también, para objetivar la alodinia, y como alternativa a los puntos gatillo, la constatación de dolor al inflar el manguito del esfigmomanómetro a 170 mm Hg³⁰ (comunican, sus defensores, una sensibilidad de 63% y una especificidad de 84%, con un área bajo curva de 0,751 en relación con los criterios ACR-2016 para el diagnóstico de fibromialgia) o, también, la existencia de un umbral y una tolerancia reducidos a la estimulación electrocutánea³¹. La solución integral que se buscó para intentar establecer un diagnóstico que contuviera unos niveles aceptables de sensibilidad y especificidad para pacientes con SFC/EM fue la elaboración de sistemas de criterios (bien unificados, o bien diferentes para fatiga crónica, fibromialgia, etc...) de los que existen en la actualidad más de 20, extensamente analizados por Brurberg³² (multiplicidad que nos alerta acerca de la “fragilidad” de cada uno de ellos). Los criterios para fatiga crónica más ampliamente utilizados en clínica e investigación (aparte de los de la ACR para fibromialgia, de 1990, que exigían la presencia de dolor generalizado de al menos 3 meses de duración y dolor a la palpación digital, con una fuerza aproximada de 4 Kg/cm² en al menos 11 de los 18 puntos sensibles musculoesqueléticos, definidos Wolfe et al³³, y los elaborados por el Centro de Enfermedades de Atlanta (CDC) propuestos por Holmes et al³⁴ en 1988) fueron los de Fukuda³⁵, de 1994, que revisan los de Holmes, en teoría simplificándolos, ya que estos requieren la presencia de sólo cuatro o más síntomas, más allá de la fatiga, mientras que los criterios previos de 1988 requerían de seis a ocho.

Para un diagnóstico positivo, según los criterios de Fukuda es necesario que se cumplan los dos criterios siguientes:

- 1. Fatiga crónica persistente** (duración de 6 meses como mínimo), o intermitente, no explicada, que aparece de nuevo o con un inicio definido, y que no es el resultado de esfuerzos recientes. Dicha fatiga no mejora claramente con el des-

canso, y ocasiona una reducción considerable de los niveles previstos de actividad cotidiana del paciente.

2. Exclusión de otras enfermedades potencialmente causantes de fatiga crónica.

De forma concurrente, deben estar presentes cuatro o más signos o síntomas de la siguiente lista, todos ellos con una duración de 6 meses o más, y posteriores a la presentación de la fatiga:

1. Trastornos de concentración o memoria.
2. Odinofagia
3. Adenopatías axilares o cervicales dolorosas.
4. Mialgias
5. Poliartralgias sin signos inflamatorios.
6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de lo habitual.
7. Sueño no reparador.
8. Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 horas.

Muy someramente, comentaremos los más empleados entre otros sistemas de criterios elaborados con posterioridad. El Grupo Canadiense, liderado por Carruthers³⁶, elaboró en 2003 una modificación más extensa de los criterios de Fukuda, por considerarlos poco específicos, y utilizando la terminología “encefalitis miálgica/síndrome de fatiga crónica” (EM/SFC) como denominación. Posteriormente, en 2011, este mismo grupo³⁷ publica una modificación (y nueva ampliación) de los criterios, pero los denomina “Criterios de Consenso Internacional de Encefalomiélinitis Miálgica (ICC)” (suprimiendo las siglas de SFC de la denominación “de compromiso” EM/SFC de su primera versión) términos que proponen que sustituyan a la denominación previamente más utilizada de “fibromialgia” dado que, sus autores, presuponen la existencia de una “inflamación cerebral” y una “neuropatología multisistémica” como bases anatomopatológicas y funcionales del proceso. La tabla que recoge dichos criterios es extraordinariamente extensa y prolija, (varias páginas en el artículo original; puede consultarse, con detenimiento, en <https://asessca.wordpress.com/wp-content/uploads/2017/02/criterios-icc-em-julio-20111.pdf>), y además contiene una amplia serie de recomendaciones complementarias e incluso un manual de instrucciones para los médicos

NOTA 1. Otra novedad es que, estos criterios, establecen que aquellos pacientes que presentan “agotamiento neuro-inmunitario post-esfuerzo”, pero no el número exigido de síntomas complementarios, deben ser diagnosticados de “síndrome de encefalitis miálgica atípica”. Por su gran extensión no podemos detener-

Nota 1. La denominación de los pacientes, con este espectro clínico, debida a Charcot, de “*le malade au petit papier*” (el enfermo del papelito) quizá podría aplicarse, parafraseándolo, al médico que los valora a base de esos complejos sistemas de criterios: “*le MEDECIN au GRAND papier*”.

nos en valorar cada uno de los ítems de todos estos sistemas de criterios, pero, en concordancia con nuestra formación en el campo de la patología autoinmune, nos vamos a limitar a mencionar los que se agrupan como “manifestaciones inmunes” en los criterios de 2006 (también, aunque forma más dispersa, en los de 2020): **a)** adenopatías sensibles [deben ser mayores de 1-1,5 cm pero no mayores de 2]. **b)** dolor de garganta frecuente. **c)** síntomas gripales. **d)** sensibilidad a alimentos, medicamentos o productos químicos. Pensamos que huelga todo comentario.

Una nueva modificación de los criterios diagnósticos, vino de la mano, en 2015, de un informe del estadounidense Instituto de Medicina (IOM) ³⁸ que realiza una extensísima revisión de la bibliografía existente hasta ese momento. En primer lugar simplifica la engorrosa tabla de los ICC pero, además, establece una nueva denominación (otra más) del síndrome: “Enfermedad de Intolerancia Sistémica al Esfuerzo” (SEID, por sus siglas en inglés), insistiendo en el carácter orgánico de la enfermedad en contraposición a las teorías de un origen psicosomático. En su opinión, el término “encefalomielitis (o encefalitis) miálgica” ni describe con precisión este proceso ni resulta convincente la existencia de inflamación del cerebro y, por otra parte, el término de síndrome de “fatiga crónica” puede resultar en una trivialización y estigmatización de los pacientes que la padecen (como ocurrió previa y sucesivamente con la “histeria” y con la “neurastenia” añadimos nosotros, cosa que no resulta baladí y que traduce los intentos de acomodación del diagnóstico a ideas preconcebidas del paciente, en particular, y de la sociedad, o de las asociaciones de pacientes en general). Este informe enumera los principales síntomas del SEID e insiste en que el proceso diagnóstico debe basarse en una historia clínica completa, una exploración física detallada y una evaluación diagnóstica específica; todo ello resultaría en general suficiente para el diagnóstico. Los nuevos criterios, adoptados por la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (2015), de la que forma parte el IOM, y que enumeramos a continuación, permitirían en su opinión que un gran porcentaje de pacientes no diagnosticados reciba un diagnóstico preciso y la atención adecuada³⁸. La clave de la enfermedad, aseguran, es la presencia de “Malestar post-esfuerzo” (PEM) o “Agotamiento Neuroinmune Post-Esfuerzo” (lo de “neuro-inmune”, también sin comentario).

El diagnóstico, según estos criterios, requiere que el paciente tenga los siguientes tres síntomas:

1. Una reducción o impedimento sustancial en la habilidad de realizar actividades ocupacionales,

sociales o personales respecto a niveles previos a la enfermedad, que persiste por más de 6 meses y se acompaña de fatiga, que es a menudo acusada, es de nueva aparición (no se ha sufrido en toda la vida), no es el resultado de extenuación por excesiva actividad y no se ve sustancialmente aliviada por el descanso.

2. Malestar post-ejercicio.
3. Descanso no reparador.

Además, se requiere al menos una de las dos manifestaciones siguientes:

1. Impedimento cognitivo.
2. Intolerancia ortostática.

(La frecuencia y gravedad de los síntomas deben ser evaluadas. El diagnóstico debería ser puesto en duda si los pacientes no presentan estos síntomas, al menos la mitad de las veces, con intensidad moderada, sustancial o fuerte.)³⁸

¿Son equivalentes entre sí estos distintos sistemas de criterios? ¿Existe concordancia entre los diagnósticos ofrecidos por unos y otros? ¿Cuál es el más ventajoso? ¿Está aceptada unánimemente su utilidad? Lógicamente, y como hemos comentado, cada grupo investigador da por sentado que su sistema de criterios supera a todos los anteriores (incluso borrando su denominación previa). Sin embargo, hay opiniones en contra. Haney et al³⁹ realizan en 2015 una extensísima revisión de la bibliografía relacionada con los nueve diferentes sistemas de criterios aparecidos entre 1988 y 2015 (los cinco que hemos mencionado más arriba mas otros cuatro: los de Sharpe de 1991⁴⁰, los de Dowsett ^{NOTA 2} o “criterios de Londres”, de 1994^{41,42}, los de Reeves de 2005⁴³ y los de Jason de 2010⁴⁴) y concluyen que no ha habido consenso sobre cuál de estos sistemas (incluso si alguno) debería considerarse el estándar de referencia. Las variaciones en las definiciones de caso implican que pueden detallar diferentes afecciones y dar lugar a diagnósticos heterogéneos, lo que complica la investigación y la atención clínica de estos pacientes. Así, según la definición de caso, las tasas de prevalencia de la EM/SFC en Estados Unidos oscilan, para los distintos sistemas, entre el 0,3 % y el 2,5 %^{43,45-47}. En cuanto a cuál de ellos superaría a los demás, en opinión de Haney “...ninguna de las definiciones de caso ni otros métodos de diagnóstico se han probado adecuadamente para determinar con qué rigor diferencian a los pacientes con EM/SFC de los que sufren otras afecciones”³⁹ y “...ninguno de los actuales sistemas se ha probado adecuadamente para identificar a los pacientes con

Nota 2. La referencia número 41 (Dowsett et al), tomada del trabajo de revisión de Haney et al (referencia 16 y reproducida en multitud de trabajos) es errónea. Para detalles acerca de los Criterios de Londres así como lo relativo a la polémica sobre la cita de Dowsett consultar la referencia número 42.

EM/SFC cuando existe incertidumbre diagnóstica"³⁹. Otros autores, como Moyano et al⁴⁸, tras comparar la eficacia de los criterios de fibromialgia de la ACR de 1990 con los de la ACR de 2010, aunque encuentran una buena concordancia entre ambos, aconsejan, salomónicamente, utilizar simultáneamente los dos sistemas de criterios para cada paciente. Por otra parte ha habido opiniones que se oponen rotundamente a la simple utilización y aplicación de cualquiera que sea el sistema de criterios como base diagnóstica. En primer lugar porque, como argumenta Ehrlich⁴⁹, para facilitar el estudio de los síndromes dolorosos, el comité de ACR³³ codificó los fundamentos del diagnóstico con fines de investigación mediante la creación de "criterios de clasificación", en 1990; pero que dichos criterios se utilizaron indebidamente desde entonces como "criterios de diagnóstico", a pesar de las protestas de TW Bohr¹¹, presidente de dicho comité, y el escepticismo de varios de sus miembros. Por otra parte, el empleo diagnóstico de los distintos sistemas de criterios constituye una actitud que algunos creen contraproducente; lo consideran como una manipulación sugestionadora y ampliadora que distorsiona los síntomas reales mediante un razonamiento circular, causante de la transformación iatrogénica en enfermos de individuos que no lo son¹³⁻¹⁶. Así, como ya comentamos con anterioridad, al diagnosticar fibromialgia (o sus equivalentes), se crearía una enfermedad a partir de experiencias cotidianas más o menos comunes y de intensidad y duración variable en la población general¹²: el médico que participa en el proceso, se vuelve más que contraproducente: se vuelve iatrogénico⁵⁰. El algoritmo diagnóstico de la fibromialgia, argumentan, es inherentemente desacertado para afrontar la enfermedad: fomenta una vida de somatización y, en lo que respecta a la determinación de la discapacidad, cualquier persona que tenga que demostrar que está enferma se verá más enferma al comprobarlo^{49,50}.

Es decir, en el terreno que nos ocupa, conviven médicos absolutamente convencidos de la realidad de los síndromes de fatiga crónica, fibromialgia, etc... con otros no menos convencidos de que se trata de un constructo sin sentido. Ramos García⁵¹, en su trabajo *"Fibromialgia: ¿la histeria en el capitalismo de ficción?"* (cuya lectura recomendamos especialmente) realiza una extensa valoración del contexto social, político, mediático y científico, ámbitos en los que aparecen estos fenómenos encuadrados en el espectro SFC/EM, como un acontecimiento de amplio impacto, en el que la vida se medicaliza y ante el que, como hemos mencionado antes, se alzan voces críticas desde diversos campos de la Medicina^{13,16,17,49}. El número de pacientes que consultan por estas dolencias o que persiguen este diagnóstico, continúa exponiendo⁵¹, resulta descomunal: los gastos directos e indirectos generados son exorbitantes⁵², y el crecimiento de la medicalización de la sociedad, alarmante¹⁷. Robinson

et al⁵² realizaron un estudio sobre los costos directos (servicios médicos y farmacéuticos) e indirectos (reclamaciones por discapacidad y absentismo laboral) asociados con fibromialgia, comparando un total de 4.699 pacientes, con al menos una reclamación por ese motivo, entre 1996 y 1998, frente a una muestra aleatoria del 10 % de la población total de beneficiarios. La utilización de servicios médicos, la cuantía de medicamentos recetados y los costos totales anuales fueron significativamente mayores entre los pacientes con fibromialgia que en la muestra general ($p < 0,0001$, para todos los ítems). Los costos anuales totales para fibromialgia fueron de 5.945 \$ frente a 2.486 \$ para los controles ($p < 0,0001$) y la prevalencia de discapacidad fue el doble entre el grupo de afectos respecto al de controles ($p < 0,0001$). El paciente que padece una fibromialgia, desde el momento del diagnóstico (y no antes), adquiere el papel de víctima por obra y gracia de la «industria remunerativa»¹³. En lo laboral les son concedidas prebendas de discapacitados, en lo social se les cede un lugar de privilegio y, en lo familiar, son tratados con atenciones especiales⁵¹. Todo ello frecuentemente sin medida, en el olvido o la ignorancia de que tales cuidados, lejos de favorecer al paciente, contribuyen a la cronicidad y a que los abordajes terapéuticos ensayados resulten infructuosos⁵¹. Es muy significativo que, en el informe de la Conferencia de Vancouver, se hizo constar que, donde la compensación está ampliamente disponible, se ha demostrado que *"enfermedades similares a la fibromialgia aumentan su prevalencia aparente... y que luego disminuyen cuando lo hace la disponibilidad de la compensación"*⁵³. De hecho, fue lo que ocurrió principalmente en Australia en la década de los 80 y principio de los 90 con la «epidemia» de Repetitive strain injury (RSI)⁵⁴. Dado que, por definición, como hemos comentado antes, no existe ningún marcador analítico o morfológico que nos permita un diagnóstico absolutamente certero para estos procesos^{7,8}, constituyen un terreno abonado para la simulación con el fin de obtener las contrapartidas que hemos mencionado. Mittenberg et al⁵⁵, en un estudio realizado en EE.UU. sobre los 33.531 casos anuales de reclamación médico-legal, en el caso concreto de procesos englobables como SFC/EM, comunicó que en un 35% se estableció la impresión diagnóstica de probable simulación. En España la incidencia estimada por los profesionales expertos es aún mayor, llegando al 50% en el contexto médico-legal⁵⁶. De hecho, la magnitud del problema ha llevado al intento de establecer tests específicos enfocados a la detección de simulación en estos pacientes^{57, 58}. Ehrlich¹³ se pregunta que *"... sin la cataplasma del dólar, ¿estarían estos pacientes separados del resto de la humanidad y amenazarían con arruinar los sistemas de compensación por discapacidad en el mundo occidental?"* Esta incertidumbre en relación con las innumerables disquisiciones y diversidad de posicionamientos sobre si se trata

de una enfermedad real o es simplemente un ente imaginario condicionado por factores sociales, psicológicos, económicos (incluida la presión, como hemos comentado, por parte de asociaciones de pacientes o grupos de apoyo y consultorías jurídico/laborales)... que pueden determinar un circuito continuo de patologización... es lo que expresa la frase de Reilly *“No cabe duda de que el diagnóstico de fibromialgia ha ganado credibilidad. Es posible que hayamos creado un monstruo pero... ¿Es ahora clínica, social y económicamente apropiado eliminarlo?”*⁵⁸.

EL PRONÓSTICO Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

La evolución y recuperación de los pacientes con SFC/EM es en general decepcionante a pesar de las distintas terapéuticas a que se someten y que analizaremos más adelante. Distintos estudios comunican resultados un tanto divergentes pero hay que tener en cuenta que existen importantes diferencias entre ellos que los hacen difícilmente comparables: en las poblaciones estudiadas (origen geográfico, sexo, edad, entorno socioeconómico...), en los criterios de selección, en los tratamientos recibidos y en la definición de respuesta (falta de precisión y uniformidad en los conceptos de “curación” y “recuperación”). Vercoulen et al⁵⁹, en una serie de 246 pacientes seguidos durante 18 meses, comunican que 17 % admite mejoría aunque sólo en 3 % la recuperación es completa. En la serie de Bombardier et al⁶⁰, de 445 pacientes, se registró una mejoría parcial en 64 % pero la recuperación completa solamente en el 2%, y en la de Ghali et al⁶¹ (168 pacientes) esta última fue del 8%. Se han publicado, más recientemente, varias revisiones sistemáticas que abarcan un gran número de publicaciones, pero los resultados son muy similares. En la de Cairns et al⁶² la tasa de recuperación completa fue del 5 % y, en tres de los estudios contemplados en ella, el porcentaje de vuelta al trabajo osciló entre el 8 y el 30%. Resultado semejantes ofrece la de Joice et al⁶³: 5 % de recuperación (rango de 0 a 31%) y 39,5 % de mejoría parcial (rango de 8 a 63 %). En cuanto al efecto que tiene el proceso sobre la capacidad laboral, el 78 % de los pacientes

con fibromialgia han estado en algún momento en situación de incapacidad temporal⁶⁴ y, según el estudio EPISER, el 11 % permanece en incapacidad temporal o permanente (mientras que en la población general esta cifra es de un 3,2 %)^{64,65}.

Por las razones esgrimidas previamente, los factores pronósticos suelen variar mucho entre los distintos trabajos que hemos citado. En general se considera que es de mejor pronóstico una edad temprana y, de peor, la larga duración del proceso en el momento del diagnóstico, la presencia de alteraciones cognitivas, de distimia o de patología psiquiátrica (depresión fundamentalmente), la mayor intensidad de la fatiga y del dolor o el convencimiento de que el proceso obedece a causas físicas. Las condiciones laborales y familiares y los factores socioeconómicos son valorados de forma diferente, así como la utilización de distintos tratamientos incluidas las terapias alternativas^{58-62,66}.

Y...EL TRATAMIENTO

Comencemos con una afirmación generalmente aceptada, incluso por las posiciones más optimistas: no existe un tratamiento curativo indiscutible para SFC/EM^{8,68,69}; las distintas opciones son simplemente sintomáticas y de soporte⁶⁹ y, a la vista de lo que hemos comentado en el apartado anterior, no se ha demostrado que modifiquen el curso natural de la enfermedad⁷⁰. En el extremo máximo del escepticismo, mencionamos las palabras de Ehrlich¹³ (en su editorial *“El dolor es real; la fibromialgia no”*): *“¿Es de extrañar que la mayoría de los tratamientos, al menos los fármacos y las obscenas intervenciones neuroquirúrgicas, no funcionen realmente? En realidad, no se pueden tratar las enfermedades que no lo son. La escucha empática, la actividad física y quizás la terapia cognitiva pueden ayudar, pero no existen estudios estadísticamente significativos que lo confirmen”*^{NOTA 3}.

El tratamiento, realmente, consiste, en primer lugar en descartar enfermedades asociadas, para las que estarían dirigidas sus terapias específicas. Una vez hecho esto, suele ir dirigido al control e intento de mejoría de los principales síntomas: tanto en la esfera psíquica (stress, depresión, ansiedad...) como física

Nota 3. El doctor George E. Ehrlich, fallecido en febrero de 2014, fue un reumatólogo de renombre internacional. Graduado por el Harvard College y la Facultad de Medicina de Chicago, fue Profesor de Reumatología en las Facultades de Medicina de las Universidades de Nueva York y de Pensilvania. Máster del Colegio Americano de Reumatología. Presidente del Comité Asesor sobre Artritis de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Presidente del Panel Asesor de Expertos en Enfermedades Crónicas Degenerativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y etc... por no alargarnos. Fue un experto mundial en Reumatología, con especial interés en la osteoporosis, la enfermedad de Behçet... y la fibromialgia; motivo este último por el que es citado numerosas veces en este trabajo.

(agotamiento, dolor, trastornos del sueño...) bien con técnicas de relajación, apoyo psicoterápico, empleo de medicamentos y, las más discutibles, terapias físicas que analizaremos al final, con el fin de intentar mejorar los niveles de actividad, la adaptación y la calidad de vida de estos pacientes⁶⁹.

Tras estas apreciaciones generales entraremos en el análisis de los distintos métodos terapéuticos empleados en el tratamiento del SFC/EM. Es un hecho que las diferentes y variadísimas denominaciones de estos procesos (*histeria, neurastenia, reumatismo psicógeno, fibromialgia, encefalitis...*) han influido decisivamente en la elección de los tratamientos aplicados a lo largo del tiempo de tal manera que se dirigieron sucesivamente a los correspondientes “órganos diana” (útero, psique, aparato locomotor, cerebro... respectivamente), como un reflejo de la visión platónica, en su diálogo *Crátilo*⁷¹, de que “...el nombre es el signo de la cosa nombrada porque representa su esencia”. Pero, como afirma, muy acertadamente, el filósofo y físico Alfred Kozybski (respecto a la diferencia existente entre nuestras representaciones mentales y la realidad), “*El mapa no es el territorio*”.

1.- TERAPIA COGNITIVA CONDUCTUAL (TCC).

La TCC es una forma de psicoterapia orientada a inducir cambios en patrones de pensamiento y comportamiento que son distorsionados y nocivos para el paciente⁷². Basada en la suposición de que la enfermedad se perpetúa por las creencias irracionales y las conductas de evitación de los pacientes, estas técnicas, iniciadas a partir de los años 60 del pasado siglo, en que confluyen el conductismo y la psicología cognitiva (según las ideas de Albert Bandura, Aaron Beck, Albert Ellis y otros)^{73,74} gozaron de gran predicamento inicialmente. No obstante, sus bases teóricas, su utilidad y sus potenciales beneficios han sido muy puestos en duda en la actualidad^{75,76}. Al contrario, se ha apuntado que la TCC, en los pacientes que nos ocupan, puede dar lugar a efectos iatrogénicos/perjudiciales^{77,78}. Una revisión de encuestas a pacientes reveló que sólo del 8 % al 35 % de ellos obtuvo algún beneficio mientras que entre el 65 % y el 92 % no⁷⁵. La opinión recogida de gran parte de los pacientes tratados fue contraria a esta terapia, que rechazan, dado que estaban convencidos de que su sintomatología era de causa física y estaban en desacuerdo con el origen psiquiátrico que se les había explicado⁷⁹. Tanto el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) como los CDC (Centers for Disease Control...) desaconsejan la inclusión de la TCC en el tratamiento del SFC/EM⁷⁵.

2.- EJERCICIO FÍSICO PROGRESIVO CONTROLADO (EFPC).

Consiste en llevar a cabo un aumento gradual de la actividad física, con el fin de incrementar la tolerancia al esfuerzo y conseguir una mejoría funcional. Siem-

pre realizado de manera regular, adaptado a las capacidades de cada paciente, en períodos de entre 30 y 45 minutos⁶³ y sin llegar a la extenuación ya que, en ese caso, sus efectos serían perjudiciales y empeorarían la evolución del proceso. Como ocurre con la TCC, la eficacia del tratamiento con EFPC está muy controvertida: desde aquellos que consideran ambos procedimientos como de elección en el SFC (aunque, ciertamente, también con este, los resultados favorables suelen ser muy modestos)⁸⁰⁻⁸² hasta los que comunican que el EFPC se considera perjudicial, según lo manifestado por el 54 al 74 % de los pacientes⁷⁵. Aunque el ensayo PACE⁸³, que incluyó 641 pacientes, las consideraba moderadamente eficaces y recomendaba ambas terapias (TCC y EFPC), posteriores valoraciones críticas de dicho estudio lo rechazaron por lo erróneo de sus planteamientos teóricos, por la falsedad en sus resultados y por sus efectos contraproducentes^{75,78}. Concretamente, el demoledor análisis de Mark Wink⁷⁷ sostiene, ya en el título de su trabajo, que “...la terapia cognitivo-conductual y la terapia de ejercicio gradual son ineficaces, no conducen a una recuperación real y los resultados negativos pueden ser mayores que los informados”. En consecuencia aconseja dejar de usar ambos métodos con objeto de evitar que los médicos inflijan más sufrimiento innecesario a los pacientes, “que es el peor de todos los daños”⁷⁷.

3.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Es incontable el número de fármacos utilizados en el tratamiento del SFC/EM. En general, se considera que pueden actuar sintomáticamente y con mayor o menor eficacia sobre algunos aspectos de estos procesos, como artromialgias, depresión, ansiedad... (únicas justificaciones para su empleo) pero no sobre la fatiga^{63,84}. En una revisión reciente⁸⁵ se mencionan ciertas ventajas, no concluyentes, en el empleo de duloxetina, naltrexona y ciclobenzaprina. En cuanto a pregabalina, la justifican por su efecto sobre la reducción de citoquinas (cuyo verdadero significado, muy dudoso, como causa o consecuencia de la sintomatología de estos pacientes ya hemos comentado)⁸⁵. En las extensas revisiones realizadas por dos instituciones norteamericanas^{86,87} se ofrecen resultados decepcionantes, inseguros, no concluyentes o francamente perjudiciales en la inmensa mayoría de las estrategias terapéuticas utilizadas, haciendo la salvedad de constatar resultados moderadamente beneficiosos para TCC y EFPC (en franca contradicción con lo expuesto en apartados anteriores). Entre los fármacos analizados figuran antiinflamatorios, analgésicos, antidepresivos, ansiolíticos, miorrelajantes, opioides, cannabinoides, antimaláricos, antibióticos, NADH, magnesio, bromhidrato, ácidos grasos esenciales, extractos de hígado, antivirales, glucocorticoides, interferón, inmunoglobulinas, hormona de crecimiento... Para ninguno de ellos se comprobaron

beneficios inequívocos. Entre los tratamientos dentro de la categoría “inmunológica”, tanto la inmunoglobulina como la hidrocortisona mostraron algunos efectos limitados pero, en general, la evidencia no fue concluyente^{86,87}.

4. TERAPIA FÍSICA.

La aplicación de fuentes de energía (eléctrica, magnética...) es la aportación más reciente a la terapéutica del SFC/EM. Pero ¿realmente es un concepto terapéutico nuevo? Ya hemos comentado la influencia del “nombre” en la elección de un tratamiento dirigido al “órgano” señalado por este (conflictiva idea platónica que sería necesario corregir con sentido aristotélico). Si, históricamente, el primer culpable de este complejo síndrome fue el útero (“histeria”), actualmente hemos pasado la antorcha al cerebro (“encefalitis miálgica”). Ya mencionamos, en la primera parte de este trabajo, que el supuesto origen de los síntomas, en la histeria, era el desplazamiento del útero (“un animal vivo, inquieto por no lograr su fin biológico, dentro de otro ser vivo”) hacia arriba con la consiguiente sensación de disnea, atragantamiento, ansiedad (“sofocación o bolo histéricos”)... El tratamiento lógico (“energético”) era obligarlo a volver “a su sitio”, bien mediante la provocación del estornudo, o bien mediante el efecto combinado de los efluvios repelentes de vinagre o polvo de cuerno quemado, aplicado a la nariz, y los atrayentes de perfumes aplicados o introducidos en la zona genital (Hipócrates en “De morbis mulierum”). Entrado el siglo XVIII, el alemán Franz Anton Mesmer, médico y filósofo, establece la teoría de que todas a aquellas llamativas y abigarradas enfermedades (incluidas las que hoy entendemos como SFC/EM) en que no se conseguía un tratamiento eficaz por los medios con los que se contaba en aquella época, tendrían un origen espiritual y que se deberían al desequilibrio de algo, llamado “flujo vital”, que recorría el cuerpo a través de canales. Al igual que la Luna, el Sol y los planetas, mediante el influjo de aquella misteriosa “gravitas universalis” (descubierta y descrita por Newton en 1687) mediaban en el flujo y reflujo de las mareas, Mesmer pensó que también lo hacían sobre el citado flujo vital del organismo humano (argumento expuesto, en 1766, en su tesis doctoral “De planetarium influxu in corpus humanum”) y que, de la misma forma, podría influirse en él con la aplicación de imanes, bien aplicados directamente, o por el efecto de una cuba de “agua magnética” que los pacientes (que previamente habían bebido un líquido que contenía hierro) rodea-

ban a corro y cogidos de las manos, para restablecer su equilibrio. La cosa resultó y la fama de Mesmer, como sanador de todo lo imaginable, se extendió por toda Europa, hasta el punto de ser reconocido como miembro en la Academia del Electorado de Baviera en 1775. Más tarde, Mesmer se dio cuenta de que no era necesario el empleo de imanes: él mismo conseguía el mismo efecto con la simple exposición del paciente al flujo magnético, la energía, que provenía de sus manos: el “magnetismo animal”. Con él, magnetizaba no solo a los pacientes sino todo lo habido y por haber. La verdad es que su método tenía bastantes antecedentes históricos; por una parte las ideas de Paracelso y sus seguidores (además, de la influencia directa sobre él mismo de las experiencias magnéticas de su amigo, el astrónomo y jesuita Maximilian Hell, sobre el poder curativo de los imanes ^{NOTA 4}); por otra, la curación por imposición de manos ejercida por santos, y hasta por reyes: con ella, los de Francia curaban la escrófula, los de Hungría la ictericia; los Habsburgo curaban la tartamudez mediante un beso en la boca y los de Castilla a los endemoniados con el trazado de la cruz). Pero las teorías de Mesmer se fundamentaban únicamente en su intuición, carecían de toda base científica... y la Ciencia acabó con ellas. Muy escéptico con este asunto (concretamente con las multitudinarias “curaciones” por este método logradas en París por Charles d’Eslon, discípulo de Mesmer), el rey Luis XVI de Francia encargó una comisión para su valoración a la Academia y a la Sociedad Médica francesas, en 1784, compuesta, entre otros, por el médico Joseph-Ignace Guillotín (introducido, siete años más tarde, de la “guillotina”), Benjamin Franklin (político e inventor, entre otras muchas cosas, del pararrayos), Jean Sylvain Bailly (astrónomo y, posteriormente, alcalde de París), Antoine Lavoisier, (el renovador de la química) y el botánico Antoine -Laurent de Jussieu ^{NOTA 5}. La comisión dictaminó que nada probaba la existencia del fluido magnético animal, que sus efectos beneficiosos eran nulos, producto de la fantasía, y que eran potencialmente perjudiciales. En España, y no hace demasiado tiempo (a principio de los años 30 del siglo pasado), el otorrinolaringólogo Fernando Asuero⁸⁸, describió otro método energético (la “asueroterapia”), consistente en curar multitud de enfermedades (“los ciegos ven, los sordos oyen, los cojos andan...” como en la cita bíblica y literalmente) con la aplicación de pequeñas cauterizaciones en el trigémino a través de la nariz. Igual que en el caso de Mesmer el éxito de Asuero fue extraordinario: la policía tenía que poner orden en la avalancha de pacientes

Nota 4. Un interesante y completo ensayo sobre la figura de Mesmer y el mesmerismo constituye la primera parte de la obra de Stefan Zweig “La curación por el espíritu: (Mesmer, Mary Baker-Eddy, Freud)”. Editorial Acantilado 2006.

Nota 5. De ellos tanto Lavoisier como Bailly, además de Luis XVI, acabaron bajo la cuchilla de la máquina inventada por el doctor Guillotín (él no; aunque erróneamente se le ha tenido por “guillotinado”, fue una persona con su mismo apellido el que acabó de esta forma).

que acudían a su consulta en San Sebastián cruzando el río Urumea. Pero, también como con aquel, llegó el descrédito, especialmente de la mano de tres eminencias médicas de la época, los doctores Gregorio Marañón, Santiago Ramón y Cajal y Gonzalo Rodríguez Lafora, con la consideración de que todos sus resultados eran fruto de sugestión y efecto placebo. Sorprendentemente, a principios del siglo XX se produce un nuevo florecimiento de los arcaicos procedimientos del tratamiento de la histeria (englobando aquí todas las derivaciones del término) cuyos conceptos habían seguido latentes en la ideología de los médicos a través de los siglos; ideas que consideramos hoy en día que se debieron a un sesgo de género basado en el imaginario según el cual el útero debilitaba las funciones mentales de las mujeres. Si el origen de los síntomas está en el disconfort uterino...actuemos sobre el área genital (incluida, evitemos las discriminaciones, la de los hombres) y empleemos para ello todo lo que la física moderna nos facilita como fuentes de aplicación de energía. No vamos a extendernos aquí acerca de los distintos métodos utilizados: desde chorros de agua aplicados con variados utensilios (duchas directas, duchas invertidas), aplicación de presión, masaje directo en los genitales (primero por los médicos, posteriormente por auxiliares y, cansados de tanto ejercicio, por múltiples y sofisticados instrumentos vibradores) y, más adelante, mediante aplicación de corrientes magnéticas y, sucesivamente, eléctricas, tanto por vía externa como interna (sin olvidar la rectal); inicialmente con voluminosos aparatajes que, con el tiempo, fueron sustituidos por adminículos portátiles que permitieron el tránsito desde la clínica a la intimidad del domicilio. Una importante advertencia, sobre la que insistían los teóricos de esta metodología, es que su indicación se limitaba sólo a solteras, viudas y monjas. En el resto de las mujeres, la indicación de elección es la cohabitación propia del matrimonio. Para una información más completa acerca de todas estas técnicas recomendamos la extensa, detallada y documentada revisión al respecto de la obra de Rachel P. Maines⁸⁹.

Este recorrido histórico, que esperamos que no haya sido excesivamente tedioso, nos conduce al reciente cambio de paradigma en el tema que nos ocupa, desplazando el órgano diana desde el área genital (*histeria*) al cerebro (*encefalitis miálgica*), en el curso de unas décadas, aplicando en él remedios semejantes mediante estimulación transcraneal magnética o eléctrica.

La estimulación transcraneal, ya sea con corriente eléctrica continua (tDCS) o alterna (tACS) o magnética (TMS), que se ha explorado como tratamiento para varias condiciones incluyendo el SFC/EM, ha propiciado, en muy poco tiempo, una extensa bibliografía en la que figuran tanto resultados alentadores como otros francamente decepcionantes (cosa que no es ninguna novedad dentro del dilatado y variado arsenal terapéutico acumulado a lo largo del tiempo)⁹⁰⁻⁹³. Como ocurre

con cualquier tratamiento emergente, hay numerosas críticas y consideraciones a tener en cuenta. En primer lugar, aunque hay publicaciones que sugieren beneficios potenciales, la evidencia aún es limitada y, a menudo, los estudios tienen tamaños muestrales demasiado pequeños lo que dificulta sacar conclusiones definitivas sobre su eficacia. Los estudios publicados se caracterizan, en general, por una gran variabilidad tanto en cuanto a los protocolos de estimulación, como a la duración de los tratamientos, la valoración a corto o largo plazo, los ítems analizados (entre la multiplicidad sintomática de los pacientes), la intensidad y la ubicación de los electrodos o bobinas o la falta de uniformidad y de precisión en la definición de “respuesta” o “curación”. Los controles no siempre son correctos y uniformes (ausencia de ellos, falta total o parcial de enmascaramiento, poca uniformidad en los criterios de elección como sería la coincidencia con terapia alternativa, adecuación del método de simulación...). Toda esta falta de estandarización puede afectar a los resultados y a la reproducibilidad de los estudios. Los efectos a largo plazo de la estimulación transcraneal, aunque generalmente se considera segura, no están completamente comprendidos. Además, no todas las personas, ni todos los aspectos parciales de su sintomatología (dolor, fatiga, trastornos cognitivos, depresión...) responden de la misma manera a estos tratamientos y puede ser difícil predecir quién se beneficiará más. Por último es necesario considerar los factores de coste y accesibilidad: estos tratamientos pueden ser caros y no siempre están disponibles en todas partes, lo que limita su accesibilidad para muchos pacientes. Aunque, aquí tendríamos que incluir una señal de alarma: se está llegando últimamente a una vulgarización que puede ser muy peligrosa con esta tecnología: se ha pasado (de forma paralela a lo que ocurrió con el utillaje electromecánico “*úterotropo*” para la histeria) a la posibilidad de sustituir el voluminoso y complicado aparataje, propio de las instalaciones clínicas, por la adquisición en internet de dispositivos personales, portátiles y muy compactos, para la autoestimulación cerebral eléctrica y/o magnética, por un valor de entre 500 y 800 euros. Las consecuencias son, por ahora, desconocidas...pero inquietantes. En resumen, mientras que la estimulación transcraneal ofrece, según sus defensores, ciertas promesas (si bien los resultados sobre distintos componentes de estos trastornos es variable), todavía se precisa bastante más investigación para confirmar (o rechazar) su eficacia y seguridad en el tratamiento del SFC/EM. De momento, la Sociedad Española de Reumatología⁹⁴ considera que *“aunque en algunos estudios se han observado resultados estadísticamente significativos sobre la eficacia de la estimulación eléctrica magnética transcraneal, el grupo elaborador considera que, dada su escasa relevancia clínica, no pueden recomendarse estas técnicas en el tratamiento de pacientes con fibromialgia... hasta que ensayos de calidad metodológica demues-*

tren su eficacia". Conclusiones semejantes a las que se llega en otras publicaciones que analizan la eficacia de estos métodos⁹⁵⁻⁹⁷.

Técnicas "odoríferas" de recolocación uterina; magnetismo "simple" y "animal"; cauterios; múltiples fármacos; aplicación de energía: hidrodinámica, vibratoria ("ciencia fricción"), magnética o eléctrica (genital o cerebral). Incluso apuntan ya las técnicas relacionadas con la "biología cuántica" (según las muy contestadas teorías de Penrose y Hameroff) difundidas alegremente por determinados personajes como solución de enfermedades con la aplicación de la mecánica cuántica... ¿Qué será lo próximo? ¿Será necesaria una "comisión" como las que intervinieron en el caso de Mesmer, o el de nuestro doctor Asuero, para despejar las dudas que sobrevuelan el tratamiento de estos procesos?

Hace más de 70 años, según cita de Oriol Anguera⁹⁸, John H. Talbott, una autoridad en enfermedades sistémicas autoinmunes, dio de ellas esta decepcionante definición: "La *colagenopatía* se caracteriza porque tiene una etiología desconocida, una patogenia hipotética, una patología difusa, una sintomatología polifacética, un curso progresivo, un pronóstico infausto y un tratamiento descalabrado".

Ha pasado el tiempo y todas estas confusas características, aplicadas anteriormente a las enfermedades autoinmunes, se han aclarado en gran parte. Los autores nos preguntamos si, a la vista de lo que hemos expuesto hasta ahora, la máxima de Talbott sería en este momento perfectamente aplicable al síndrome de fatiga crónica en todas sus variantes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2007; 36: 339-356.
- 2.- Murga I y Lafuente JV. De la neurastenia a la enfermedad post-esfuerzo: evolución de los criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. *Aten Primaria*. 2019; 51:579-85.
- 3.- Holden S, Maksoud R, Eaton-Fitch N, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. *J Transl Med*. 2020; 18:290.
- 4.- Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D, Cabanas H, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). *BMC Neurol*. 2019;19:207.
- 5.- Huth TK, Eaton-Fitch N, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of metabolomic dysregulation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis/Systemic Exertion Intolerance Disease (CFS/ME/SEID). *J Transl Med*. 2020;18):198..
- 6.- Du Preez S, Corbitt M, Cabanas H, Eaton N, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Syst Rev*. 2018;7:241-
- 7.- Fernández Solá J. El Síndrome de fatiga crónica. *Med Integral* 2002; 40:56-63.
- 8.- Avellaneda Fernández A, Martín Pérez A, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, De la Cruz Labrado J et al. Síndrome de fatiga crónica. Resumen del documento de consenso. *Aten Primaria*. 2009;41:e1-5.
- 9.- Capelli E, Zola R, Lorusso L, Venturini L, Sardi F, Ricevuti G. Chronic fatigue syndrome /myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23:981-9.
- 10.- Hart FD. Fibrositis (fibromyalgia): a common non-entity. *Drugs* 1988;35:320-7.
- 11.- Bohr TW. Fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: do they exist? *Neurol Clin* 1995; 13:365-84.
- 12.- Hadler NM. Fibromyalgia: la maladie est morte. *Vive la malade!* *J Rheumatol* 1997;24:1250-1.
- 13.- Ehrlich GE. Pain is real; fibromyalgia isn't. *J Rheumatol* 2003;30:1666-7.
- 14.- Hadler NM. Fibromyalgia, chronic fatigue, and other iatrogenic diagnostic algorithms. Do some labels escalate illness in vulnerable patients? *Postgrad Med* 1997;102: 161-77
- 15.- Hazemeijer I, Rasker JJ. Fibromyalgia and the therapeutic domain. A philosophical study on the origins of fibromyalgia in a specific social setting. *Rheumatology* 2003;42:507-15.
- 16.- Gordon D.A. Fibromyalgia — Real or Imagined? *The Journal of Rheumatology*
- 17.- Hadler NM. "Fibromyalgia" and the medicalization of misery. *J Rheumatol* 2003;30:1668-70
- 18.- Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology Criteria in the clinic. *J Rheumatol* 2003;30:1671-2.
- 19.- Quintner JL, Cohen ML. Fibromyalgia falls foul of a fallacy. *Lancet* 1999; 353: 1092-94.
- 20.- Popper K. La sociedad abierta y sus enemigos. Historia del Pensamiento. Editorial Orbis (Barcelona) 1985.
- 21.- Olivé Marqués A. La voz pasiva de la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2020; 16:69-70.
- 22.- Rotés Querol J. Veinticinco años de reumatismo psicógeno. *Med Clin* 1988; 90:456-8.
- 23.- Buzzi A. Los aforismos de William Osler. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 2011; 124: 3-5.
- 24.- Burnum JF. La Maladie Du Petit Papier — Is Writing a List of Symptoms a Sign of an Emotional Disorder? *N Engl J Med* 1985;313:690-1.
- 25.- Fernandez Guerrero MJ. Hipótesis sobre algunos mecanismos comunes entre personalidad límite y psicopatología. *Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia* 2014;4:2-21.
- 26.- Travell JG, Simons DG. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, Volumes I y II. Williams & Wilkins 1983.
- 27.- Smythe H. Tender points: evolution of concepts of the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1986; 29;81(3A):2-6.
- 28.- Harth M, Nielson WR. The Fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy. *The Journal of Rheumatology* 2007; 34: 913-22
- 29.- Quintner JL, Cohen ML. Fibromyalgia falls foul of a fallacy. *Lancet* 1999; 353: 1092-94.
- 30.- Del Río Guerrero V, Martínez Martínez LA, Arias Callejas K, Carbonell Bobadilla N, Mejía Segura A, Azamar Morales G. The value of inquiring patients about local discomfort during blood pressure measurement for fibromyalgia detection. A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum* 2023; 61:152218.

- 31.- Cohen ML, Sheather-Reid RB, Arroyo JF, Champion GD. Evidence for abnormal nociception in fibromyalgia and repetitive strain injury. *J Musculoskel Pain* 1995; 3: 49-57.
- 32.- Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): A systematic review. *BMJOpen*. 2014;4:e003973.
- 33.- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
- 34.- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberg LB, Strauss SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108:387-9.
- 35.- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-9.
- 36.- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003; 11:7-116.
- 37.- Carruthers BM, van de Sande MI, DeMeirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-38.
- 38.- Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness. Washington, DC: National Academies Pr; 2015.
- 39.- Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:834-40.
- 40.- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84:118-21.
- 41.- Dowsett E, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd C. London Criteria for myalgic encephalomyelitis. In: Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare. 1994. 96-98. (NOTA: Esta referencia, citada en el trabajo de Haney et al [39] y muy repetida en la bibliografía es incorrecta)
- 42.- London Criteria, en https://me-pedia.org/wiki/London_criteria
- 43.- Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome-a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med*. 2005;3:19.
- 44.- Jason L, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol*. 2010;6:120-35.
- 45.- Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof*. 2012; 35:280-304.
- 46.- Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1530-6.
- 47.- Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr*. 2007;5:5.
- 48.- Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clin* 2015; 11:210-4.
- 49.- Ehrlich GE. Fibromyalgia: a virtual disease. *Clin Rheum* 2003; 22:8-11.
- 50.- Hadler NM. If you have to prove you are ill, you can't get well. The object lesson of fibromyalgia. *Spine* 1996; 21: 2397-400.
- 51.- Ramos García J. Fibromialgia: ¿la histeria en el capitalismo de ficción? *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. no.89 Madrid ene./mar. 2004. Accesible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352004000100008.
- 52.- Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ. Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims». *J Rheumatol* 2003; 30: 1318-25.
- 53.- Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumat* 1996; 23:534-9.
- 54.- Ford CV. Somatisation and fashionable diagnoses: illness as a way of life. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23 (Suppl. 3):7-16.
- 55.- Mittenberg W, Patton C, Canyock EM, Condit DC. Base rates of malingering and symptom exaggeration. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:1094-102.
- 56.- Santamaría P, Capilla F, Castelló J, Gómez-Amor J. Fibromialgia: ¿exageración o simulación? *Clín Salud*. 2013;24:109-17.
- 57.- Belenguer-Prieto R, Morales-Espinoza EM, Martín-González RM, Brito-Zerón P, Pastor-Oliver JF, Kostov B. Specificity and sensitivity of objective tests to detect possible malingering in fibromyalgia: a case-control study in 211 Spanish patients. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6 Suppl 79):S86-93.
- 58.- Reilly PA. How should we manage fibromyalgia? *Ann Rheum Dis* 1999;58:325-6.
- 59.- Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:489-94.
- 60.- Bombardier CH, Buchwald D. Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:2105-10.
- 61.- Ghali A, Lacout C, Fortrat JO, Depres K, Ghali M, Lavigne C. Factors Influencing the prognosis of patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12:2540.
- 62.- Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005; 55:20-31.
- 63.- Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997; 90:223-33.
- 64.- Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, Capdevila-García LM, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. Fibromialgia y trabajo. Valoración en la legislación española. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011; 49:511-16.
- 65.- Estudio Episer. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001. Disponible en: <https://www.ser.es/episer/>
- 66.- Grande Gascón ML, José Calero García MJ, Ortega-Martínez AR. Impacto social y familiar de la fibromialgia. *Seminario Médico* 2021; 63:13-27.
- 67.- Friedberg F, Jason LA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: clinical assessment and treatment. *J Clin Psychol*.

- 2001; 57:433-55.
- 68.- Capelli E, Zolal R, Lorusso L, Venturini L, Sardi F, Ricevuti G. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23:981-9.
- 69.- Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots JM, Panisello J. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)* 2002;118:73-6.
- 70.- Estrada MD. Síndrome de fatiga crónica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 2001.
- 71.- Platón. Diálogos II (Gorgias, Menéxeno, Eutidermo, Menón, Crátilo). Editorial Gredos (Madrid) 2024.
- 72.- McCracken LM. Cognitive behavioral therapy, process-based approaches, and evolution in the context of physical health. *World Psychiatry* 2021;20:383-385.
- 73.- Rodríguez-Riesco L, Vivas S, Mateos Herrera., Pérez-Calvo C, Ruiz-Duet M. Terapia de conducta: raíces, evolución y reflexión sobre la vigencia del conductismo en el contexto clínico. *Papeles del Psicólogo* 2022; 43: 209-217.
- 74.- González Tuta DF, Barreto Pérez AP, Salamanca Camargo Y. (). Terapia cognitiva: Antecedentes, teoría y metodología [investigación documental]. *Revista Iberoamericana de Psicología* 2017; 10:100-107.
- 75.- Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. *Health Psychol Open*. 2019 Apr 23;6(1):2055102919838907.
- 76.- Ahmed SA, Mewes JC, Vrijhoef H. Assessment of the scientific rigour of randomized controlled trials on the effectiveness of cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review. *J Health Psychol* 2020; 25:240-255.
- 77.- Vink M. Assessment of Individual PACE Trial Data: in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Cognitive Behavioral and Graded Exercise Therapy are Ineffective, Do Not Lead to Actual Recovery and Negative Outcomes may be Higher than Reported. *J Neurol Neurobiol* 2017; 3(1)
- 78.- Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. (). Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2016; 5: 43-56
- 79.- Deale A , Wessely S () Patients' perceptions of medical care in chronic fatigue syndrome. *Social Science & Medicine*2001;52: 1859-64.
- 80.- Kaleth AS, Saha CK, Jensen MP, Slaven JE, Ang DC. Effect of moderate to vigorous physical activity on long-term clinical outcomes and pain severity in fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1211-8:
- 81.- Ang DC, Kaleth AS, Bigatti S, Mazzuca SA, Jensen MP, Hillgoss J et al. Research to encourage exercise for fibromyalgia (REEF): use of motivational interviewing, outcomes from a randomized-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29:296-304.
- 82.- Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011279.
- 83.- White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011;377:823-36.
- 84.- Fernández Solà J. El síndrome de fatiga crónica. *Med Integral* 2002; 40:56-63.
- 85.- Di Carlo M, Bianchi B, Salaffi F, Pellegrino G, Iannuccelli C, Giorgi V et al. Fibromyalgia: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42: 1141-9.
- 86.- Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramírez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001;286:1360-8.
- 87.- Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med*. 2006;99:506-20.
- 88.- Giménez-Roldán S. Las curaciones prodigiosas del doctor Asuero: trastornos neurológicos psicogénicos en la población española. *Neurosciences and History* 2015; 3: 49-60.
- 89.- Maines R.P. La Tecnología del Orgasmo. Serie: Estudios de la Universidad John Hopkins sobre historia de la tecnología. (Edición española; Editorial Milrazones, 2010).
- 90.-Kankane AK, Pandey AK, Ramesh PM, Agarwal A. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Ann Indian Acad Neurol*. 2024;27:158-164.
- 91.- Toh EYJ, Ng JSP, McIntyre RS, Tran BX, Ho RC, Ho CSH, Tam WWS. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med* 2022 ;84:400-9
- 92.- Conde-Antón Á, Hernando-Garijo I, Jiménez-Del-Barrio S, Mingo-Gómez MT, Medrano-de-la-Fuente R et al. Efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa y de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con fibromialgia. Revisión sistemática. *Neurología* 2023; 38: 427.39-
- 93.- Caumo W, Alves RL, Vicuña P, Silva DP, Silva Torres IL, Fregni F et al.: Impact of bifrontal home-based transcranial direct current stimulation in pain catastrophizing and disability due to pain in fibromyalgia: a randomized, double-blind shamcontrolled study. *J Pain* 2022; 23: 641-56.
- 94.-Rivera Redondo J, Díaz Del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, Almirall Bernabé M, Casanueva Fernández B, Castillo Ojeda C et al Recomendaciones SER sobre el Manejo de los Pacientes con Fibromialgia. *Reumatol Clin* 2022; 131-140.
- 95.- Álvarez Pérez Y, Rivero Santana A, Duarte Díaz A, Perestelo Pérez L, Ramos García V, Cazaña Pérez V et al. Efectividad y seguridad de técnicas bioeléctricas de estimulación en Fibromialgia. Revisión sistemática. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- 96.- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 11;(4):CD008208.
- 97.- Samartin-Veiga N, Pidal-Miranda M, González-Villar AJ, Bradley C, Garcia-Larrea L, O'Brien AT, et al.: Transcranialdirect current stimulation of 3 cortical targets is no more effective than placebo as treatment for fibromyalgia: a double-blind shamcontrolled clinical trial. *Pain* 2022; 163:e850-e861.
- 98.- Oriol Anguera A. Colágeno y Colagenosis. Ed. Laboratorio del doctor Esteve. Manresa (Barcelona) 1969.



Biblioteca Universitaria de Granada

LITERATURA COMENTADA

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Costa de la Luz de Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

DIFERENCIAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA FATIGA COMÓRBIDA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

R M Morlá Novell, B Frade Sosa, V Ruiz-Esquide y otros: LI Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Poster P019 Madrid-2025

Introducción y objetivos: La fatiga como una comorbilidad muy prevalente en la artritis reumatoide (AR). Se estudian las diferencias socio-demográficas, clínicas y de PROs

entre pacientes fatigados y no fatigados de un grupo no seleccionados con AR establecida.

Métodos: Pacientes con AR (ACR/EULAR, 2010) sin síndrome de fatiga crónica, se incluyeron de forma consecutiva durante 6 meses en cinco Servicios de Reumatología de Cataluña (grupo de estudio AR-Cat). Los pacientes cumplimentaron 3 cuestionarios: 1. MDHAQ, con EVA_Fatiga, función física (FN), dolor (PN), valoración global del paciente (VGP), lista de 60 sín-

tomas (ROS60) y autoevaluación articular (sRADAI48), que integra 3 índices: RAPID3 (actividad de la enfermedad), FAST3 y FAST4 (fibromialgia), y MDS2 (depresión). 2. FACIT_Fatiga global (0-64, puntuación indirecta) para fatiga; 3. RAID global (0-10) para impacto de enfermedad.

Resultados: Se recogieron un total de 246 pacientes con AR, 77,1% mujeres, media de edad: $61,3 \pm 10,5$ años, duración media enfermedad: 17,19 (DE: 20,39) años, e

IMC medio de $26,5 \pm 5$ kg/m², en tratamiento con glucocorticoides (37,4%), FAMEb (45%) y Jakinibs (13,6%), con actividad media moderada según: DAS28VSG = 3,47 (DE: 1,37), DAS28PCR = 3,08 (DE: 1,29), CDAI = 11,65 (DE: 11,49) y SDAI = 12,47 (DE: 11,75), y alta para RAPID3 = 12,85 (DE: 7,32), siendo la artrosis (17,1%) y el Síndrome de Sjögren (11,4%) las enfermedades reumáticas concomitantes más frecuentes. Se obtuvo una correlación negativa muy buena ($r = 0,82$, $p < 0,001$) entre FACIT_Fatiga (0-68) y EVA_Fatiga (0-10). Se observó presencia de fatiga alta (EVA_Fatiga ≥ 5) en 106 pacientes (40,1%), con diferencias estadísticamente significativas respecto a los no fatigados en: sexo (mujeres), mayor edad, nivel educativo básico o medio, fumadores, enfermedad más avanzada y pacientes con historia de depresión. Los pacientes más activos, según los diferentes índices compuestos, presentan niveles elevados de fatiga, así como todas las puntuaciones derivadas de los cuestionarios; en cambio no se obtuvieron diferencias para los resultados de reactivos de inflamación e inmunología, ni en tratamientos.

Conclusiones: La prevalencia de fatiga en los pacientes con AR en nuestra área geográfica es elevada y fácilmente medible con una escala EVA. Debe destacarse que algunos factores sociodemográficos, la depresión, la actividad de la enfermedad y los PROs informan más sobre esta comorbilidad que los biomarcadores de inflamación.

Comentarios

Reseñamos este serio trabajo realizado de manera multicéntrica en cinco hospitales españoles de Cataluña porque es poco abundante la referencia a esta frecuente comorbilidad. Llama la atención que no hubiera relación de la fatiga con el nivel de inflamación, ni con los tratamientos.

MODULACIÓN NEUROINMUNE EN ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A LOS FARMACOS BIOLÓGICOS O SINTÉTICOS DIRIGIDOS: RESULTADOS A LAS 12 Y 24 SEMANAS DE UN ESTUDIO PIVOTAL, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO DE FORMA SIMULADA

J Tesser, J June, P Wickersham y otros: ACR Convergence. Oct 2024. Abstract número L10.

Comentarios

Siguiendo la trazabilidad de este artículo que comentamos en el número anterior, hemos podido comprobar que el mismo escrito, sin novedad significativa alguna, se ha presentado también en el EULAR Congress de Junio 2025. Lo que sigue poniendo de manifiesto la expectativa que ha creado esta nueva propuesta como Modulación Autoinmune para el tratamiento de la AR:

MODULACIÓN NEUROINMUNE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ADULTOS CON RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A LOS FARMACOS BIOLÓGICOS O SINTÉTICOS DIRIGIDO: RESULTADOS A LAS 12 Y 24 SEMANAS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO, CON CONTROL SIMULADO Y DOBLE CIEGO (ESTUDIO RESET-RA)

J. Tesser, A. Crowley, P. Wickersham, J. June y otros: Annals of the Rheumatic Diseases Volume 84, Supplement 1, June 2025, Pages 157-158. EULAR 2025: European Congress of Rheumatology

Comentarios

Añadir también sobre el mismo procedimiento que en este Congreso Europeo de Reumatología, (EULAR 2025), según Marta Nobella en el apartado Eular Review de la Sociedad Española de Reumatología, se ha presentado asimismo un caso de AR Difícil de Tratar, por comorbilidad compleja y persistente actividad, que tuvo buena respuesta a la Modulación Autoinmune con un implante estimulador en el nervio esplénico de un paciente con 71 años. Seguiremos informando.

DIETA MEDITERRÁNEA Y ARTRITIS REUMATOIDE: UN ENSAYO CONTROLADO

A. Virvili, N. Koletsos, N. Gerolymatou et al. Annals of the Rheumatic Diseases Volume 84, Supplement 1, June 2025, Page 752. EULAR 2025: European Congress of Rheumatology

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica. La dieta mediterránea (MeD) ha demostrado beneficios en el control de los síntomas de la AR.

Objetivos: Este estudio examina el impacto de una intervención basada en la dieta mediterránea sobre las métricas clínicas, los parámetros de laboratorio y los resultados informados por los pacientes en pacientes con AR durante tres meses, en comparación con una dieta regular.

Métodos: Un total de 210 pacientes con AR participaron en un ensayo controlado, divididos en dos grupos: el grupo MeD (n=105) y el grupo de dieta regular (n=105). Se evaluaron mediciones antropométricas, parámetros de actividad y calidad de vida (CVRS) mediante la encuesta de salud breve de 36 ítems (SF-36) al inicio del estudio

y después de tres meses. El evaluador de adherencia a MeD (MEDAS) monitoreó los componentes de la dieta, incluidos el aceite de oliva, frutas, verduras, carnes rojas, pescado y vino. Se analizaron muestras de sangre para detectar marcadores y se midieron las adipocinas en 50 pacientes de cada grupo.

Resultados: El Grupo MeD tuvo una edad media de $61,82 \pm 9,54$ años, mientras que el Grupo Dieta Regular promedió $63,72 \pm 10,3$ años. La duración de la enfermedad fue similar: $20,75 \pm 14,7$ años en el grupo MeD frente a $16,42 \pm 11,32$ años en el grupo de dieta regular. En cuanto al tratamiento, los corticoides fueron utilizados por el 59,8% del grupo MeD y el 48% del grupo Dieta Regular. Se administró terapia biológica al 33% del grupo MeD y al 49,5% del grupo de dieta regular, mientras que el 5,7% del grupo MeD y el 7,6% del grupo de dieta regular utilizaron inhibidores de JAK. El Grupo MeD mostró mejoras significativas en los parámetros antropométricos y de composición corporal. El peso corporal disminuyó en los machos ($85,88 \pm 11,69$ kg a $82,04 \pm 10,63$ kg) y en las mujeres ($76,75 \pm 17,25$ kg a $73,24 \pm 16,87$ kg). El IMC se redujo en hombres ($28,27 \pm 3,19$ a $27,02 \pm 2,89$) y mujeres ($29,50 \pm 6,32$ a $28,17 \pm 6,17$). El porcentaje de grasa corporal disminuyó significativamente en hombres ($27,40 \pm 4,91\%$ a $23,09 \pm 5,95\%$) y mujeres ($37,36 \pm 7,54\%$ a $33,45 \pm 7,09\%$), mientras que la masa muscular aumentó en hombres ($58,89 \pm 6,67$ kg a $61,58 \pm 9,57$ kg) y mujeres ($43,97 \pm 6,36$ kg a $46,03 \pm 7,88$ kg). En cambio, el grupo de Dieta Regular no mostró cambios significativos. Los marcadores de actividad de la enfermedad mejoraron significativamente en el grupo MeD: DAS-28 ESR ($1,56 \pm 0,65$ vs. $2,12 \pm 0,76$, $p=0,000$) y DAS-28

CRP ($1,37 \pm 0,58$ vs. $1,69 \pm 0,80$, $p=0,001$). Los niveles de adiponectina fueron mayores en el grupo MeD ($277,26 \pm 367,31$ vs. $62,73 \pm 44,49$, $p=0,000$).

Conclusión: La intervención basada en MeD condujo a mejoras en el peso corporal, el IMC, la composición corporal y la masa muscular en ambos sexos. Los marcadores de actividad de la enfermedad también mejoraron y los niveles más altos de adiponectina sugieren efectos antiinflamatorios. Estos hallazgos subrayan el potencial de la dieta mediterránea en la AR.

Comentarios

Buen artículo metodológico y de perspectiva esperanzadora.

EFECTO DIFERENCIAL DE LAS COMORBILIDADES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ARTRITIS TEMPRANA POR SEXO

M. Dueñas, J.C. Sáez Martínez, M. Nikitsina et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Volume 84, Supplement 1, June 2025, Page 1436. EULAR 2025: European Congress of Rheumatology.

Introducción: La prevalencia de comorbilidades aumenta en pacientes con artritis reumatoide (AR) en comparación con la población general. Estas condiciones preceden al diagnóstico de AR o se desarrollan en los primeros años de evolución.

Objetivos: Analizar la influencia de las comorbilidades en la evolución clínica de los pacientes de una Clínica de Artritis Temprana (EAC) y explorar las diferencias de sexo para identificar posibles sesgos de género.

Métodos: Se estudiaron pacientes atendidos entre septiembre de 2001 y diciembre de 2022 en un hospital de tercer nivel. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de forma prospectiva. Sólo se consideraron las comorbilidades detectadas antes de la visita inicial y las diagnosticadas dentro de los 2 años de seguimiento. El análisis estadístico se realizó mediante Stata 14.1 con pruebas apropiadas.

Resultados: Se estudiaron 608 pacientes (483 mujeres, 79,4%). Las mujeres eran más jóvenes y con más positividad en el factor reumatoide. Los hombres tenían mayor tasa de HTA (48% vs 23%; $p<0,001$), diabetes (20% vs 6,83%; $p<0,001$), hipercolesterolemia (37,6% vs 22,15%; $p<0,001$), EPOC (9,6% vs 1,7%; $p<0,001$), cardiopatía isquémica (9,6% vs 1,9%; $p<0,001$) y úlcera péptica (3,2% vs 0,62%; $p=0,016$); mientras que las mujeres tuvieron mayores frecuencias de depresión (17,81% vs 7,2%; $p=0,004$) y osteoporosis (23,2% vs 9,6%; $p=0,001$). La evolución de la actividad de la enfermedad y la discapacidad empeoraron con un mayor número de comorbilidades.

Conclusión: La presencia de comorbilidades en estadios tempranos de la artritis influye en una peor progresión tanto de la actividad de la enfermedad como de la discapacidad, observándose un efecto más pronunciado en las mujeres.

Comentarios

Insistimos en las comorbilidades por la importancia que tienen sobre la evolución del padecimiento.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

TERAPIA CELULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Athanassiou P, Athanassiou L,
Kostoglou-Athanassiou I, et al
Cells 2025;14:210-15.

El lupus eritematoso sistémico (LES), podría considerarse como un proceso relacionado con patología de las células madre, en el que los linfocitos B se implican de forma crítica en su patogénesis. Para su tratamiento utilizamos diferentes fármacos, tales como inmunomoduladores e inmunosupresores, junto con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a los linfocitos B y otros agentes biológicos. No obstante, existen situaciones refractarias a estos tratamientos, así como la posibilidad de presentar importantes efectos diversos. Actualmente, se está abriendo la puerta al empleo de formas alternativas de tratamiento para estos casos. En conjunto se pueden denominar inmunoterapia celular, que se plantea también en otras enfermedades autoinmunes, pero que son interesantes en el manejo del LES, representante principal de este grupo de procesos. Entre estos tratamientos, pueden destacarse el tratamiento con células madre hematopoyéticas, el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMHP), trasplante de

células mesenquimales (TCM) y el tratamiento con células CAR-T. El TCMHP autólogo es el que se considera de elección en los pacientes con LES, con el trasplante de células alogénicas reservado para los casos pediátricos. Se han conseguido casos de remisión, incluida la remisión a largo plazo tras el trasplante de células madre. No obstante, se pueden presentar infecciones, que en algunos casos pueden ser fatales. Además, se pueden presentar fenómenos autoinmunes que compliquen estos procedimientos. El TCM es otro trasplante de células madre que se ha llevado a cabo en el LES. El procedimiento de elección ha sido el TCM alogénico, aunque este procedimiento no ha entrado en el escenario clínico todavía. El tratamiento con células T con receptor del antígeno quimérico (CAR-T) se ha utilizado con éxito en pacientes con neoplasias hematológicas, tales como leucemias, linfomas y mielomas. El tratamiento con células CAR-T tiene como objetivo el CD-19 en la superficie de los linfocitos. También se ha observado que algunas enfermedades autoinmunes consiguen remisión con estos tratamientos. En la medida en que los anticuerpos monoclonales, que se dirigen frente a los linfocitos B, han demostrado su efecto terapéutico, parece razonable que

la elaboración de células CAR-T dirigidas frente al CD-19, pueda también conseguir efectos beneficiosos en casos de pacientes con LES resistentes a los tratamientos habituales, lo que ya se ha descrito en la práctica clínica (Cuadernos de Autoinmunidad, 2025; año 18, número 1:29). El procedimiento consigue remisión prolongada y los efectos adversos, tales como el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome del efecto inmune de neurotoxicidad celular, son manejables. El tratamiento con células CAR-T con otras dianas alternativas o frente a otro tipo de células, también están siendo evaluadas en la actualidad. Así mismo, se están investigando la posibilidad de disponer de terapia celular CAR-T con instrumentación para su administración en los sujetos receptores, con la intención de proporcionar preparados listos para su empleo.

Comentarios

En este artículo de revisión o posicionamiento, se plantea que la terapia celular podría ser, en un futuro no muy lejano, una opción terapéutica en el LES refractario a los tratamientos disponibles en la actualidad, los cuales, aún siendo eficaces, están todavía lejos de ser lo más deseable. Por ahora, parece que la terapia celular CAR-T es

la más prometedora para conseguir una remisión mantenida, si lo comparamos con otros tratamientos anteriores, tales como el trasplante de células madre hematopoyéticas o el TCM.

ESTRATEGIAS DE TERAPIA CELULAR EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Quero FB, Troncoso-Bravo T, Farías MA, et al.

Immunotargets Ther 2025;14:501-14.

Actualmente, el manejo de las enfermedades autoinmunes sigue siendo un desafío en términos de seguridad, eficiencia y especificidad. Las estrategias de terapia celular han surgido como una nueva aproximación al tratamiento de las enfermedades autoinmunes, empleándose diferentes plataformas, tales como células dendríticas tolerogénicas, células T reguladoras, células CAR-T convencionales y reguladoras, células madre mesenquimales y hematopoyéticas, cada una de las cuales tienen sus aspectos biológicos característicos. Este artículo trata sobre las diferentes plataformas, sus mecanismos de acción inmunológica, sus potenciales terapéuticos y beneficios que se pueden obtener en las enfermedades autoinmunes y los desafíos relacionados con su producción, escalamiento, riesgos y seguridad para el paciente.

Se destacan diferentes mecanismos entre las distintas plataformas de terapia celular. Las células dendríticas tolerogénicas (CDtol), consiguen una respuesta antiinflamatoria por su baja expresión de antígenos de histocompatibilidad, MHC-II, y de moléculas co-estimuladoras (CD80, CD40, CD83, y CD86); además, las CDtol producen bajas cantidades de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-12, e IFN- γ) y reducen la proliferación de células T y producción de autoanticuerpos, mientras

aumentan las células Treg. Las células T reguladoras (Treg) expresan moléculas de superficie reguladoras (LAG-3, CTLA-4 y TIGIT), dando lugar a la inhibición de la CD. Las células Treg también expresan altos niveles de citoquinas antiinflamatorias (IL-10, IL-35, and TGF- β), lo que puede inhibir tanto a las células T como a las B; también se ha descrito aumento en los niveles sistémicos de IL-10, mientras se reduce el TNF- α . Las células CAR-T (receptor del antígeno quimérico) son células T modificadas por ingeniería genética que expresan un CAR específico para el reconocimiento de un antígeno, por ejemplo CD19. Tras su reconocimiento, la célula CAR-T puede eliminar a la célula diana mediante la secreción de perforina/granzima o induciendo su apoptosis por el señalamiento del FasL, disminuyendo las células B y reduciendo la producción de autoanticuerpos. Las células CAR-T reguladoras también se elaboran mediante ingeniería genética para sobre expresar el FoxP3, responsable de su perfil regulatorio y función antiinflamatoria. Cuando el CAR se liga al CD19+ de los linfocitos B, éste es inhibido por la IL-10 que producen las células CAR Treg, lo que disminuye la secreción de autoanticuerpos. Las células madre mesenquimales (CMM) se caracterizan por su capacidad de secreción de citoquinas/compuestos antiinflamatorios (IL-10, TGF- β , PGE2). Estos mediadores inmunes inhiben a los linfocitos T y B, disminuyen los autoanticuerpos, e inducen un incremento de CD2 antiinflamatorias. La aplicación de células madre hematopoyéticas (CMH) requiere el empleo previo de globulina anti timocito y ciclofosfamida como procedimiento previo de acondicionamiento inmunoablativo, depleccionando los linfocitos T y B autorreactivos. A continuación, se realiza el trasplante de CMH, lo que supone un “reinicio inmune”, caracterizado por la recuperación del variado repertorio de TCR y BCR, aumentando las células Treg y reduciendo los autoanticuerpos.

Comentarios

La aparición de alternativas terapéuticas celulares innovadoras supone oportunidades para los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Las diferentes plataformas de terapia celular que se comentan en este artículo de revisión literaria se basan en distintos mecanismos de acción. Aunque prometedoras, estas intervenciones deben ser validadas mediante ensayos clínicos. Un aspecto importante es la necesidad de colaboración del mundo académico con la industria farmacéutica, dado el alto coste de estos procedimientos. Estas terapias requieren prácticas adecuadas en su manufacturación, reactivos compatibles con la clínica, equipos especializados y personal clínico, científico y técnico altamente cualificado. Quedan todavía muchas cuestiones por responder relativas al empleo de terapias celulares en la enfermedades autoinmunes.

EL TRATAMIENTO CON ANIFROLUMAB PREVIENE EL DAÑO ORGÁNICO A LARGO PLAZO EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. RESULTADOS DEL ESTUDIO LASER

Touma Z, Bruce I, Furie RA, et al.

Ann Rheum Dis 2025;84, Suppl 1:579-80

Ann Rheum Dis 2025;84:767-776.

El estudio LASER (Long-term Organ Damage: Anifrolumab versus Real-World Standard of Care in Adult Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus, NCT06485674) tiene como objetivo la evaluación de la efectividad del anifrolumab (ANF) en la prevención del daño orgánico acumulado durante los primeros 4 años de su tratamiento, así como extrapolar el tiempo de progresión del daño hasta los

10 años, en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con actividad moderada o grave. El estudio utiliza un grupo de control externo de la cohorte de la University of Toronto Lupus Clinic (UTLC), que ha recibido el tratamiento estándar (TE) en la práctica clínica (vida real). Los pacientes que habían iniciado tratamiento con anifrolumab 300 mg en los estudios TULIP-1 o -2 se incluyeron en el brazo de anifrolumab. Para crear la cohorte de comparación de vida real, se establecieron criterios de elegibilidad para los sujetos de la UTLC. Con objeto de compensar las diferencias en las características basales, así como las pérdidas de seguimiento, se utilizaron puntuaciones de propensión (PS) y ponderación de los sujetos censurados, respectivamente. En los modelos de PS se consideraron 14 predictores de daño orgánico, y los predictores que se mantuvieron desequilibrados tras la ponderación, se incluyeron en los modelos de los resultados. El daño orgánico se midió mediante la puntuación "Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). Utilizando los datos observados durante los 4 años de seguimiento en los estudios TULIP, se estimaron los cambios en la puntuación SDI desde el momento inicial mediante regresión lineal ponderada y tiempo hasta el primer incremento de la puntuación mediante el análisis de regresión de Cox. El tiempo para este primer incremento de la puntuación SDI en los primeros 10 años se estimó mediante 7 modelos de supervivencia paramétrica separados, ajustados a los datos a 4 años, entre 4 y 10 años; el mejor ajuste del modelo paramétrico (Royston-Parmar spline), se seleccionó de acuerdo a los valores de información de criterios de Akaike y Bayes. Se incluyeron 354 pacientes en el brazo de ANF y 561 pacientes en el grupo de la UTLC. Tras la ponderación PS, las características basales de todos los pacientes se equilibraron de forma

adecuada. Tras la consideración de las diferencias en las pérdidas de seguimiento (censurados), los pacientes en el grupo de ANF acumularon 0.416 puntos menos de daño orgánico (IC95%: -0.582, -0.249; $p < 0.001$) a los 4 años, y era 59.9% menos probable (HR: 0.401, IC95%: 0.213, 0.753, $p = 0.005$) experimentar un aumento en el daño orgánico dentro de los 4 años, comparado con el grupo UTLC. Utilizando el modelo explicativo de Royston-Parmar, para extrapolar entre 4 y 10 años, los pacientes con ANF tenían 49.8% menos probabilidad (HR: 0.502, IC95%: 0.391, 0.635, $p = 0.002$) de presentar un aumento en el daño orgánico dentro de los 10 años. Los autores concluyen que los pacientes que recibieron ANF en los estudios TULIP han acumulado un daño orgánico significativamente menor a los 4 años de seguimiento, comparados con los pacientes que recibieron el TE. Estos resultados se refuerzan con los análisis de los modelos de extrapolación, los cuales sugieren que ANF, acumula menos daño orgánico en un periodo de 10 años.

Comentarios

Los pacientes con LES presentan daño orgánico irreversible en relación con la actividad de la enfermedad descontrolada, los brotes de actividad o los tratamientos utilizados, especialmente los glucocorticoides. El diagnóstico precoz y el empleo de tratamientos eficaces son fundamentales para prevenir el daño orgánico acumulado. Los análisis de los resultados de los ensayos clínicos pivotaes, TULIP y TULIP-LTE, a 1 y 3 años, han mostrado eficacia del ANF en el control de la actividad de la enfermedad, reduciendo la carga de glucocorticoides en los pacientes. Los autores de esta comunicación, presentada al Congreso EULAR 2025, celebrado en Barcelona, que forman parte del núcleo principal de investigación clínica sobre el anifrolumab en el LES, hacen un análisis sobre los beneficios que

se pueden obtener en la prevención del daño orgánico acumulado en pacientes con LES tratados con ANF, frente a aquellos que solo reciben TE. Como grupo de comparación utilizan información de la cohorte del UTLC, controlando la influencia de las características basales de ambos grupos y las pérdidas de seguimiento y añaden un modelo de explicativo de la situación que puede desarrollarse al cabo de 10 años. Con este análisis muestran que en el grupo tratado con anifrolumab hay menos probabilidad de deterioro orgánico, tanto a los 4 como a los 10 años.

ANIFROLUMAB EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN LA PRACTICA CLINICA. RESUMENES PRESENTADOS EN EL CONGRESO EULAR 2025

Ann Rheuma Dis 2025;84,Supp 1.

En el reciente Congreso EULAR 2025, celebrado en Barcelona, además del trabajo citado con anterioridad, se han presentado otros trabajos sobre el empleo del anifrolumab (ANF) en el lupus eritematoso sistémico (LES) en relación con la práctica clínica, lo que se denomina, el mundo real. El grupo del Hospital Clinic, Autoimmune Diseases, Barcelona, Spain, describe 13 pacientes con LES y lupus eritematoso cutáneo (LEC) tratados con ANF y refieren la dinámica de la firma del IFN tipo I. Concluyen que el ANF es eficaz para reducir la actividad del LES y LEC y que la firma del IFN tipo I puede ser un marcador para monitorizar a los pacientes. Por su parte, los componentes del RELES (Registro de LES del GEAS) describen la efectividad clínica del ANF, definida como la proporción de pacientes que alcanzan los índices LLDAS o DORIS-21. Refieren información de 49 pacientes, seguidos durante

seis meses, en práctica clínica, con buena respuesta, tanto en las medidas de actividad como de control-remisión mantenida. Un grupo de Brescia, Italia, evalúa la eficacia y seguridad del ANF en una cohorte de 22 pacientes con LES. En el análisis preliminar de su cohorte, ANF, mostró eficacia, con reducción de actividad, que se observó tan pronto como al mes de su inicio. Por otra parte, un grupo de Milán, Italia, evaluaron el impacto del ANF en los síntomas depresivos en 26 pacientes con LES, así como la calidad de vida relacionada con la salud y concluyen que mejoran am-

bos síntomas mejoran con el tratamiento. Otro grupo, está llevando a cabo un estudio multicéntrico, el estudio REVEAL, previsto a 5 años, prospectivo, desarrollado en Italia, que trata de valorar datos de vida real para caracterizar fenotípicamente los pacientes que inician ANI para su LES. Participaron 17 centros con 134 pacientes. En la actualidad esta en desarrollo. La SER publica los resultados de su registro de eficacia y seguridad del ANF en pacientes con LES a los 3-6 meses de inicio del tratamiento. Se incluyeron 28 servicios de reumatología con 89 pacientes. Se

concluye que ANF supone mejora de diferentes variables, con un porcentaje importante de ellos que alcanzan la remisión LLDAS y DORIS.

Comentarios

Tras el desarrollo de los ensayos clínicos pivotales, MUSE, TULIP-1 y -2 y TULIP-LTE, se hace necesario verificar que los resultados de eficacia y seguridad se extienden a la vida real, a los pacientes que se atienden en la clínica diaria. Ya hay bastante información al respecto, pero de forma paulatina se van añadiendo resultados favorables al fármaco.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica
Zamora
Pasadas



Isabel
Sánchez
Berná



Nuria
Navarrete
Navarrete

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

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Nacar NE, Argut SK, Unal E. Disability and Rehabilitation 2025 Mar 10:1-9.
DOI: 10.1080/09638288.2025.2474085.
PMID: 40062666.

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) presentan sintomatología de sequedad secundaria a la infiltración linfocitaria glandular, asociada con frecuencia a dolor crónico (60-70% artalgias,

20-40% mialgias) y astenia (70%), con una prevalencia de fibromialgia asociada del 12-31%. Esta sintomatología justifica, además, que tengan peores resultados en los índices de calidad de vida.

Las sociedades de Reumatología, tanto europea (EULAR) como británica (BSR), defienden la importancia de recomendar el ejercicio físico como medida no farmacológica para reducir la sintomatología de dolor crónico y astenia entre los pacientes con SSp, si bien no detallan de forma específica en dichas recomendaciones qué tipos de ejercicios serían de elección. El objetivo

de este trabajo es realizar una revisión sistemática y un metanálisis de la evidencia disponible a este respecto entre los pacientes con SSp.

Tras una búsqueda bibliográfica sistemática por parte de los investigadores en las principales bases de datos electrónicas, se identificaron 570 estudios, entre los que se incluían tan solo 5 ensayos controlados aleatorizados. Con los datos aportados por estos 5 trabajos, se realizó un metanálisis, con el objetivo de conocer el impacto del ejercicio sobre el dolor, astenia, calidad de vida, actividad de la enfermedad, capacidad aeróbica

y sequedad de los pacientes con SSp, así como identificar los tipos de ejercicio más efectivos en este grupo de pacientes. Entre los 5 estudios, el total de pacientes con SSp sobre los que se había realizado esta intervención no farmacológica fue de 269 sujetos, todos ellos mujeres.

Los resultados muestran cómo el ejercicio físico aporta beneficio, frente al grupo control no tratado, fundamentalmente en cuanto a la reducción del dolor crónico, alivio de la astenia y mejoría de la calidad de vida y capacidad aeróbica. Sin embargo, no se encontró ningún efecto en la actividad de la enfermedad ni en el síndrome seco.

Respecto a las diferencias detectadas entre los distintos tipos de ejercicio, los de resistencia son los que aportan mayor beneficio en la reducción del dolor, la astenia y la actividad de la enfermedad, ofreciendo un beneficio moderado en la mejoría de la calidad de vida. En uno de los estudios se describe como la combinación entre ejercicios aeróbicos y de resistencia aporta, además, una pequeña pero significativa mejoría en la capacidad aeróbica. No se detecta ningún beneficio en los parámetros analizados con la realización de ejercicios de suelo pélvico.

El beneficio que aporta la combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia ya se ha demostrado en otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica), lo que apoya la importancia de incluir el ejercicio físico como parte del manejo global de este grupo de patologías.

Comentarios

Esta revisión y metanálisis presenta limitaciones importantes: número limitado de ensayos controlados aleatorizados existente, pequeño tamaño muestral incluido en ellos, alta heterogeneidad de las distintas series, falta de seguimiento, exclusión de varones y exclusión de pacientes con SS asociado. A pesar de estas limitaciones, esta

revisión proporciona al clínico valiosas recomendaciones para el manejo no farmacológico del SSp basadas en la indicación del ejercicio físico para conseguir un alivio sintomático a nivel de dolor y astenia, mejorando la calidad de vida entre los pacientes con SSp.

TRATAMIENTO DE XEROSTOMÍA Y EFECTOS SOBRE LA MICROBIOTA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Muszyński D, Kucharski R, Marek-Trzonkowska N, et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 14;15:1484951. doi: 10.3389/fcimb.2025.1484951.

El síndrome de Sjögren (SS), especialmente en su forma primaria (pSS), cursa con disfunción de las glándulas exocrinas y marcada xerostomía, lo que conlleva además afectación de la integridad inmunológica y microbiana de la cavidad oral. La afectación de las glándulas exocrinas en el Sjögren provoca sequedad ocular y oral, siendo esta última uno de los síntomas más relevantes y difíciles de controlar en ocasiones. La xerostomía, más allá de la sequedad más o menos intensa experimentada por el paciente, se puede traducir en otras enfermedades relacionadas, tales como caries, enfermedad periodontal y candidiasis oral.

Clásicamente, el manejo se ha centrado en paliar la sequedad. En este artículo los autores hacen una revisión de la evidencia disponible sobre el papel de la microbiota en la evolución de la enfermedad y aborda un aspecto poco explorado: cómo las terapias para la xerostomía modifican el microbioma oral y cómo estos cambios pueden tener implicaciones diagnósticas, pronósticas o terapéuticas. En general, el conocimiento sobre los aspectos microbiológicos y los agentes que tratan la sequedad bucal aún no está bien descrito, pero algunos resultados destacan

el papel patogénico que las alteraciones microbianas pueden tener en la evolución del SS.

El microbioma oral es una de las comunidades microbianas más diversas del cuerpo humano y desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la salud. Una microbiota oral sana puede albergar más de 700 especies, entre bacterias (por ejemplo, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Porphyromona gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*; *Treponema denticola*), principalmente grampositivas anaerobias, hongos (<0.1%) y virus. La saliva es clave en el mantenimiento del equilibrio microbiano gracias a la presencia de enzimas, inmunoglobulinas y mucinas, que previenen la adhesión y formación de biopelículas por microorganismos como estafilococos, estreptococos o *Candida*. En los pacientes con síndrome Sjögren, la disminución del flujo salival se ha relacionado con mayor adhesión bacteriana, menor eliminación de restos alimentarios y acumulación de biofilm ácido, alteración de la flora oral y desequilibrio de los microorganismos habitualmente presentes, con dominancia de bacterias acidófilas, como *S. mutans* y *Lactobacillus*, que favorece la aparición de caries.

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios para describir las diferencias entre el microbioma de personas con síndrome de Sjögren, personas con xerostomía por otras causas y pacientes sanos. La disbiosis oral podría no solo ser consecuencia, sino también factor contribuyente en la inmunopatología del SS. Los autores de este trabajo recogen información previa relevante publicada por otros autores, tales como la observación de diferencias estadísticamente significativas en la presencia de distintos tipos de bacterias en pacientes con SS respecto a sanos (disminución del género *Bacteroides* y un aumento significativo del género *Firmicutes*) y mayor número de *Candida*, *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*.

Desde el punto de vista terapéutico, estudios previos han sugerido que el estudio de la microbiota oral podría utilizarse en el futuro como biomarcador para detectar el SS (tasas de *Lactobacillus* y *Streptococcus*). Las diferencias en la microbiota oral y regional de los pacientes con SS frente a los sanos se recogen en una tabla en el artículo. Que otros autores hayan apuntado que en un futuro podría ser posible tratar los síntomas del síndrome de SS mediante el uso de prebióticos aumenta el interés de este artículo.

La modulación del microbioma (prebióticos/probióticos) como adyuvante, una estrategia explorada en otras enfermedades autoinmunes, ha sido poco explorado en el SS. El tratamiento actual de la

xerostomía en SS alivia síntomas, pero no revierte la disbiosis oral ni previene sus consecuencias clínicas. El uso de pilocarpina no disminuye el riesgo de caries, periodontitis ni candidiasis, lo que lleva a la conclusión de que no afecta significativamente los elementos mencionados del microbioma oral de pacientes con SS. La cevimeлина, cuyo uso no está aprobado en España, es un análogo de acetilcolina con menor afinidad por M2R (menos efectos cardíacos) sin evidente efecto sobre la microbiota. Algunos clínicos recomiendan el uso de saliva artificial, cuya eficacia es heterogénea. Algunas formulaciones reducen *C. albicans*, *P. aeruginosa*, pero ninguna impacta significativamente en *S. mutans*. Nuevos enfoques incluyen nano-

partículas con efectos antimicrobianos y antiadhesivos.

En conclusión, el estudio de la microbiota oral ofrece una visión integradora entre inmunología, ambiente y enfermedad. Ésta es una línea de investigación que requiere el trabajo multidisciplinar de inmunólogos, internistas, reumatólogos, odontólogos y otros especialistas que puede ofrecer nuevas perspectivas de diagnóstico y manejo en síndrome de SS, con potencial para revolucionar tanto el diagnóstico como el tratamiento del SS. Este artículo destaca la necesidad de integrar el estudio del microbioma en la práctica clínica, no solo como objetivo terapéutico, sino también como herramienta diagnóstica y posiblemente preventiva.

ESCLERODERMIA



Raquel
Ríos
Fernández¹



Marta
García
Morales¹



Norberto
Ortego
Centeno²

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada.

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

¿HAY ALGO MÁS PARA LA AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL EN LA ESCLERODERMIA?: EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS IV: REVISIÓN DE CASOS

Nieto M, Albuquerque F, Olivera J, et al. *J Scleroderma Relat Disord* 2024 Oct 1:23971983241273852.

La afectación del tracto gastrointestinal (TG) está presente hasta en el 90 % de los pacientes con

esclerosis sistémica (SSc) y puede afectar a cualquier segmento del TG, lo que puede provocar disbiosis y otras complicaciones, además de asociarse con un impacto negativo en la calidad de vida, por el dolor, la depresión, la fatiga y la malnutrición.

Actualmente, las opciones terapéuticas para el tratamiento de la afectación gastrointestinal en la SSc son muy limitadas, y el abordaje se centra únicamente en el control sintomático y en minimizar el daño mucoso.

Recientemente, se ha propuesto el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) como tratamiento potencial para la afectación de órganos asociada a la SSc, y en particular para complicaciones gastrointestinales específicas. Los mecanismos propuestos para su efecto beneficioso incluyen la inhibición de la contracción de las células del músculo liso, la neutralización de autoanticuerpos patógenos y la modulación del fenotipo profibrótico de los fibroblastos. Estudios de cohortes retrospectivos

y algunos informes de casos han mostrado que la IVIG puede producir resultados favorables en los síntomas gastrointestinales.

En este artículo se presenta la experiencia los autores con dos casos junto a una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de IVIG en la afectación gastrointestinal en pacientes con SSc.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con un diagnóstico de SSc basado en los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2013, o un diagnóstico clínico de SSc realizado por un médico.

Se evalúa la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (al menos una dosis) para tratar manifestaciones gastrointestinales primarias en relación a otro tratamiento o ninguno. Se usa el índice UCLA SCTC GIT 2.0, para evaluar la respuesta al tratamiento.

De un total de 35 referencias revisadas, se seleccionaron 10 estudios, de los cuales 4 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, dos eran informes de casos y dos eran estudios retrospectivos. Además, se incluyeron los dos pacientes tratados por los autores.

La revisión incluyó un total de 25 pacientes, en su mayoría mujeres de mediana edad con forma cutánea difusa. Antes del tratamiento con IVIG, todos los pacientes (excepto uno) habían recibido al menos un inmunosupresor. Las principales indicaciones para la prescripción de IVIG fueron: disfagia, vómitos, alteraciones en el tránsito intestinal, y pseudoobstrucción intestinal. Los pacientes recibieron entre uno y seis ciclos de IVIG. La mayoría recibió una dosis de 2 g/kg por ciclo, administrada durante 2, 3 o 5 días. Los ciclos se pautaron cada 3 o 4 semanas, o según necesidad clínica, en función de la respuesta.

Se observó mejoría en el cuestionario UCLA-SCTC-GIT 2.0 en todos los pacientes, excepto en dos casos que, aunque no mostraron una mejora significativa en la puntuación del cuestionario, sí refirieron una reducción en la frecuencia de

las deposiciones. No se notificaron efectos adversos, salvo en un caso, que presentó fiebre de bajo grado tras su administración.

Comentarios

Esta revisión sistemática, basada en series de casos, destaca que la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) podría mejorar los síntomas gastrointestinales evaluados mediante la escala UCLA-GIT 2.0. Aunque ya se habían publicado serie de casos previos, esta es la primera revisión centrada específicamente en la eficacia y seguridad de la IVIG.

En la actualidad, no existen guías ni recomendaciones claras sobre la dosis inicial, la duración del tratamiento, el intervalo entre ciclos ni el número total de ciclos de IVIG para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales. Una pauta razonable podría ser IVIG a una dosis de 2 g por kg de peso corporal administrada durante 5 días, seguida de dosis mensuales durante un período de 3 a 6 meses, o incluso en función de la demanda clínica.

Una necesidad aún no cubierta es la identificación de factores pronósticos, tanto para la afectación gastrointestinal como para el éxito del tratamiento. Uno de estos pacientes, con forma difusa de SSc, evolución rápida de la enfermedad y anticuerpos anti-Scl70 positivos, presentó una respuesta desfavorable al tratamiento con IVIG. Este autoanticuerpo (anti-Scl70) también se asoció con una peor respuesta a la IVIG en la cohorte multicéntrica española.

Finalmente, la terapia con IVIG podría tener especial relevancia en pacientes con afectación gastrointestinal de posible origen autoinmune, como aquellos con pseudoobstrucción intestinal de progresión rápida y anticuerpos anti-M3R positivos.

Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución, debido a varias limitaciones: Todos los estudios tenían un diseño retrospectivo y carecían de grupo control. Los pacientes incluidos

presentaban duraciones y características de enfermedad variables. La mayoría de los pacientes tratados con IVIG tenían una afectación gastrointestinal avanzada. Además, el uso previo o simultáneo de otros inmunosupresores, como los glucocorticoides, dificulta evaluar con claridad el efecto terapéutico específico de la IVIG.

Además, en algunos estudios, la IVIG se prescribe para la afectación de al menos dos sistemas sin que quedara clara cuál fue la indicación principal para su prescripción. Y, en los casos en los que se prescribió IVIG por afectación gastrointestinal, existía una gran heterogeneidad de los síntomas digestivos, incluyendo disfagia grave, vómitos, estreñimiento y pseudoobstrucción intestinal crónica. Por tanto, se han descrito múltiples indicaciones gastrointestinales para el uso de IVIG, lo que dificulta la correcta interpretación de su eficacia.

No obstante, es otra alternativa terapéutica a plantear cuando el paciente sigue con sintomatología digestiva que no responde al tratamiento.

SELEXIPAG PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DIGITALES ASOCIADAS A LA ESCLERODERMIA. UN SOPLO DE ESPERANZA

Claudia Iannone, Marco Di Battista, M.R. Pellico, et al. June 2025. [British Journal of Rheumatology](#) DOI:10.1093/rheumatology/keaf292

Las úlceras digitales (UD) afectan a un porcentaje elevado de pacientes con esclerodermia (ES) y son responsables de una elevada morbilidad. Los autores diseñaron un estudio caso-control retrospectivo a fin de valorar la utilidad de selexipag, a largo plazo, en el control de las UD comparando con iloprost. Se incluyeron un total de 32 casos y 64 controles apareados por sexo, subtipo de ES y edad.

El número de UD, el dolor y la gravedad del fenómeno de Raynaud (FR) se evaluaron al inicio del estudio, a los 6, 12 y 24 meses. El dolor y el FR se evaluaron utilizando la escala de dolor de Likert (LPS) y la puntuación de la afección de Raynaud (FRS), respectivamente. Además, se registraron la recurrencia y la aparición de nuevas UD. Las tasas de curación se estimaron utilizando el análisis de Kaplan-Meier. Los pacientes podían recibir tratamiento concomitante del que usamos habitualmente para el manejo de las úlceras digitales: antagonistas del calcio, ERA e inhibidores de la fofodiesterasa. De hecho, solo el 10% de casos y controles no recibían otro tratamiento concomitante y la mitad de los pacientes recibían dos fármacos adicionales. Selexipag se administró en la dosis estándar (1600 µg/d) e iloprost en la dosis mejor tolerada (0,5-2 ng/kg/min, durante mínimo de 6 horas), con una cadencia mediana de 2 días/mes. La edad media de los pacientes fue aproximadamente 60 años, El número medio de úlceras fue de 2 por paciente, una duración de la enfermedad de unos 18 años y un discreto predominio de la variante limitada. El tiempo de seguimiento fue de 2 años.

Selexipag mostró una mayor eficacia, con una tasa de curación del 87% de las UD frente al 28% de iloprost a las 96 semanas ($p < 0,001$). El número de UDs, el FRS y el LPS mostraron una mejoría significativa en los pacientes tratados con selexipag en comparación con iloprost ($p < 0,001$ para todos) a lo largo de 24 meses. Los pacientes tratados con selexipag lograron una curación más rápida (75% en la semana 40) y mantuvieron tasas de recaída significativamente inferiores (5% frente a 45% a los 24 meses, $p < 0,001$). La formación de nuevas UD siguió siendo sistemáticamente inferior en el grupo tratado con selexipag en comparación con el grupo tratado con iloprost (5% frente a 40% a los 24 meses, $p < 0,001$).

Comentarios

El hallazgo del estudio es una buena noticia para el manejo de las úlceras digitales de los pacientes con esclerodermia. Es cierto que la comparación con iloprost parece pobre porque la forma de administración fue según el criterio de los médicos que atendían a los pacientes y las dosis toleradas por estos. Nosotros hemos venido utilizando, durante años, tandas de alprostadil más prolongadas y muy bien toleradas en pacientes con Raynaud grave, muchos de ellos con úlceras. Durante la pandemia hubo desabastecimiento de Sugiran® por lo que procedimos a sustituirlo por Ilomedin® con el resultado de que muchos pacientes desistieron del tratamiento por la mala tolerancia. La administración oral de selexipag supone una comodidad añadida. Por otra parte, sería interesante saber si los pacientes tratados con selexipag verías disminuir la probabilidad de desarrollar hipertensión arterial pulmonar.

FOTOTERAPIA CON UV-A1 EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

Stephanie Nagy, Lily Tehrani, Marc M. Kesselman. *Cureus* 17(4): e82899. DOI 10.7759/cureus.82899

Los autores presentan los resultados de una revisión sistemática realizada a fin de valorar la utilidad de la terapia UV-A1 en el tratamiento de la esclerodermia. La terapia UV-A1 se administra por medio de lámparas que emiten un rango de longitud de onda de 340 – 400 nm, con un filtro que permite exponer a los pacientes a altas dosis de radiación UVA-1 sin causar quemaduras en la piel.

Debido a una mayor longitud de onda, la luz UVA-1 penetra más profundamente en la piel que la UVA-2, y por tanto actúa no solo en la epidermis, sino también en la dermis media, profunda y vasos

sanguíneos. La radiación UVA-1 puede llegar a tener un efecto sistémico, al actuar sobre las células inmunes que circulan entre la piel y el torrente sanguíneo.

Se incluyeron pacientes tanto con esclerodermia cutánea (N=140) cómo sistémica (N=26). Un total de 11 estudios reunieron los criterios exigidos por los autores (alguno de ellos casos aislados), refiriéndose la mayoría a esclerodermia exclusivamente cutánea. El número de sesiones de tratamiento entre los pacientes osciló entre nueve y 72, con una media de 30 sesiones. La dosis del tratamiento con UV-A1 osciló entre 10 y 120 J/cm², con una media de aproximadamente 42,9 J/cm² por sesión. La dosis baja se clasificó como 20-40 J/cm², la dosis media como 40-80 J/cm² y la dosis alta como 80-120 J/cm². La mayoría de los pacientes recibieron dosis bajas de tratamiento con UV-A1. Ningún paciente podía estar recibiendo terapia antifibrótica adicional.

En general, los pacientes que recibieron terapia con UV-A1 observaron efectos beneficiosos, entre los que se incluyen una mejora de la elasticidad de la piel, la movilidad de las extremidades, la reducción del grosor de la piel en las zonas escleróticas, la mejora de las úlceras, el ablandamiento de la piel, la firmeza de la piel y la reducción del tamaño y el grosor de los haces de colágeno. Los únicos efectos adversos publicados fueron hiperpigmentación, eritema y fatiga. En la literatura, la toxicidad aguda de los rayos UV-A1 puede provocar eritema, edema, ampollas, malestar general, fiebre y náuseas, e incluso, en casos graves, fotooñicosis y hemorragia subungueal, mientras que la toxicidad crónica puede estar asociada con pápulas hiperqueratósicas en superficies no expuestas, carcinoma de células escamosas y melanoma.

Los autores destacan las limitaciones de su revisión, pero destacan el potencial de esta terapia en el manejo de la afectación cutánea de la ES.

Comentarios

El tratamiento de la afectación cutánea de la ES, al igual que el de la morfea, deja mucho que desear y cualquier aportación es bienvenida. En nuestra experiencia la terapia con UV-A1 se acompaña de mejoría notable en algunos pacientes. Sería bueno profundizar en esta forma de tratamiento y definir lo mejor posible bien aspectos prácticos como dosis, tiempo y medicación concomitante.

INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

Seher Sener, Yusuf Ziya Sener, Ezgi Deniz Batu, et al. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 1–7. *J Scleroderma Relat Disord*. 2025 May. PMID: 40416412.

A pesar de los avances alcanzados en los últimos años. El tratamiento farmacológico de la esclerodermia (ES) sigue siendo un reto. Los autores comunican los resultados de una revisión sistemática sobre el uso de inhibidores de la Janus quinasa en el manejo de la ES. Encontraron un total de 18 artículos que describían a 87 pacientes. La mediana de edad de estos pacientes fue de 48,5 (13-78) años (F/M = 4,9). Los inhibidores de la Janus quinasa más utilizados fueron el tofacitinib (82,8 %), seguido del baricitinib (13,8 %). Los inhibidores de la Janus quinasa se utilizaron con mayor frecuencia para tratar la combinación de enfermedad pulmonar intersticial y afectación cutánea (44,9 %), y la combinación de afectación del sistema gastrointestinal y cutáneo (38,8 %). En casi la mitad de los pacientes se administraron corticoides u otros inmunodepresores. Las tasas de mejora con los inhibidores de la Janus quinasa fueron del 87,5 %. El 5,9 % de los pacientes recayeron. Se observaron efectos adversos en el 50 % de los pacientes. Las in-

fecciones de diferente naturaleza (21,1 %), fueron el efecto adverso predominante. No se recogieron eventos trombóticos en ninguno de los estudios.

Comentarios

Está claro los inhibidores de la Janus quinasa están ahí y habrá que ver cuál es su papel en el manejo de nuestros pacientes. La “mejoría” observada en el tratamiento de diferentes manifestaciones no se cuantifica ni en intensidad ni en duración en esta revisión sistemática. Habrá que estar pendientes de futuros estudios.

LAS CÉLULAS NATURAL KILLER DISMINUYEN EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA Y TIENEN VALOR DIAGNÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Ronghong Guo, Liangyu Mi, Jinfang Gao, et al. *Sci Rep*. 2025 Feb 12;15(1):5178. doi: 10.1038/s41598-025-89238-z.

Se trata de un estudio publicado en febrero de 2025 cuyo objetivo es investigar las subpoblaciones linfocitarias, especialmente las células natural killer (NK) en pacientes con esclerosis sistémica (ESC). Tiene un diseño retrospectivo en el que se incluyen 100 controles sanos y 115 pacientes diagnosticados de ESC que cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2013 y en seguimiento en el Departamento de Reumatología e Inmunología del Hospital Bethune de Shanxi (China) entre enero de 2018 y diciembre de 2023. Todos los participantes tenían entre 18 y 80 años de edad y firmaron consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con antecedentes personales de enfermedad maligna, infecciones recientes u otra enfermedad del tejido conectivo. Los controles sanos no podían tener antecedentes fami-

liares de enfermedad inmunológica y/o reumatológica. Casos y controles fueron emparejados por edad y sexo.

Se recogieron características antropométricas, clínicas y de laboratorio. Entre las variables clínicas estaban la duración de la enfermedad, el debut del fenómeno de Raynaud, la afectación cutánea medida con la escala modificada de Rodnan (mRSS), la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en TCAR, la afectación esofágica (valorada por endoscopia digestiva alta), la presencia de enfermedad cardiovascular (identificada por ecografía Doppler color), la hipertensión arterial (considerada si TA $\geq 140/90$ mmHg), el deterioro de la función renal (definida por aumento $\geq 30\%$ respecto al basal), la afectación articular, la presencia de hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) mediante ecografía Doppler por ser el gold standard una técnica invasiva (los criterios ecográficos utilizados fueron presión arterial sistólica pulmonar ≥ 35 mmHg o presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo o ≥ 30 mmHg durante la actividad), la actividad y el daño de la enfermedad valorados por escalas validadas como la del grupo europeo de estudio de la esclerodermia (EScSG) o la escala SCTC-DI respectivamente. En relación con las variables de laboratorio, fueron mediciones realizadas en sangre periférica extraída en el mismo momento que se realiza la mRSS. En ella se midieron complemento (C3 y C4), inmunoglobulinas, velocidad de sedimentación globular, citosinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ), linfocitos y subpoblaciones linfocitarias, ácido úrico (AU) y péptido natriurético atrial (BNP).

En los casos había 96 mujeres y 19 hombres; la edad media fue $56,58 \pm 13,18$ años, la duración de la enfermedad media fue $7,42 \pm 8,25$ años, el 77% era ESC difusa y tenían la enfermedad activa el 47% (EScSG ≥ 3 puntos). El perfil de autoinmunidad fue el siguiente: anticuerpos anticentrómero positivos el 25,22%, anti-Scl-70 positivos el 32,17% y

anti-U1-SnRNP positivos el 20,37%. Las afectaciones orgánicas más frecuentes fueron EPI (76 casos), gastrointestinal (54 casos) HAP (32 casos). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas entre el grupo de casos y el de controles.

Respecto a las variables de laboratorio se encontró que tanto el valor absoluto como el porcentaje de NK fue menor en los pacientes con ESC mientras que los niveles de citosinas fueron mayores. No se observó correlación significativa entre las células NK y el nivel de citocinas, pero sí entre porcentaje de NK y puntuación mRSS o el valor absoluto de NK y la puntuación SCTC-DI (ambas correlaciones negativas).

Por otro lado, se analizaron las diferencias entre los subgrupos de ESC con HAP y sin HAP encontrándose similares características demográficas, perfil de la enfermedad (salvo el desarrollo de HAP). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor absoluto de NK en sangre periférica (menor en el grupo de ESC-HAP) con porcentajes similares y en los niveles de AU y BNP (ambos demostraron tener una correlación positiva con la HAP). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de citosinas. Por tanto, los autores postulan las células NK, el AU y el BNP como posibles herramientas para el diagnóstico de HAP en pacientes con ESC.

En la discusión los autores repasan brevemente la ESC y los estudios que hay hasta la fecha sobre dicha enfermedad y las células citotóxicas, destacando el papel que desempeñan las NK y los resultados controvertidos de los que se disponen (aunque lo que sí parece claro es su relación con el desarrollo y la actividad de la ESC tanto por alteraciones fenotípicas como funcionales de las células). Por otro lado, recuerdan que el gold standard para el diagnóstico de la HAP es el cateterismo cardiaco derecho, prueba invasiva que limita su uso, por lo que sería de gran utilidad encontrar algún biomarcador que

nos ayude a predecir su desarrollo, diagnosticar de forma precoz, evaluar la gravedad y valorar la respuesta al tratamiento, porque sólo así se podrá mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con HAP (principal causa de muerte de los pacientes con ESC).

Concluyen que el punto de corte óptimo para las células NK sería 185 células/ μ L (por debajo, aumenta el riesgo de desarrollar HAP) y que sería necesario profundizar en la patogénesis de la HAP en los pacientes con ESC y su relación con estas células.

Proponen como posible biomarcador no invasivo y accesible la combinación de AU, BNP y células NK, aunque faltan estudios al respecto.

Comentarios

La idea de tener un biomarcador (o combinación de ellos) no invasivo y accesible que nos ayude a predecir, diagnosticar y hacer seguimiento de la HAP en los pacientes con ESC sería, tal y como dicen los

autores, de gran utilidad por el impacto que tendría en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes (sin olvidar la repercusión económica). Sin embargo, aún harían falta estudios que nos permitan identificarlos y determinar sus límites para una interpretación fiable.

Respecto al estudio en cuestión, en mi opinión, hay poca información sobre los tratamientos recibidos por los pacientes, en los criterios diagnósticos ecocardiográficos no se mencionan parámetros importantes como por ejemplo la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricuspídea y tampoco hay una clara clasificación de la etiología de la HAP (quizá esté recogido en los datos que los autores ofrecen al final del artículo previo contacto con el autor). También tiene las limitaciones propias del diseño retrospectivo y de hacerse sólo en un único centro.

Sería de gran utilidad nuevos estudios multicéntricos prospectivos con mayor periodo de seguimiento y mayor tamaño muestral.

VASCULITIS



José Luis
Callejas
Rubio



Manuela
Moreno
Higuera

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

EFICACIA DE MEPOLIZUMAB EN LOS PROS DE PACIENTES CON GEPA. LA OPINIÓN DE LOS PACIENTES ES MUY IMPORTANTE

Delvino P, Quartuccio L, Robson JC, et al. *Rheumatology* (Oxford). 2025 Apr 26;keaf232. doi: 10.1093/rheumatology/keaf232

El objetivo de este estudio, internacional y multicéntrico, ha sido

evaluar el impacto de mepolizumab sobre los PRO (*Patient Report Outcome*) en 70 pacientes (54% mujeres de una edad media de 56 años) con formas recidivantes/refractarias de granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA).

Las escalas utilizadas fueron la PtGA (*Patient Global Assessment*) medido por escala visual analógica. El cuestionario AAV-PRO que incluye 29 ítems divididos en 6 do-

minios (síntomas orgánicos, síntomas sistémicos, efectos adversos del tratamiento, impacto socioemocional, dudas del futuro y función física). Se pasaron las escalas basalmente, y a los 7, 14, 30, 90 y 180 días del inicio del tratamiento con mepolizumab.

Se observó un descenso significativo en el PtGA a los 7 días. En el día 14 todos los dominios del AAV-PRO, excepto el de los efectos adversos del tratamiento, disminuyeron de forma significativa. La mejoría a los 6 meses fue significativamente mayor en los dominios de síntomas órgano-específicos, función física y PtGA. Un PtGA peor al inicio y un mayor índice de actividad por BVAS, se correlacionaron de forma significativa con la puntuación del VAA-PRO. El sexo femenino se asoció con una mayor carga en términos de síntomas sistémicos, efectos secundarios del tratamiento, impacto socioemocional y preocupación por el futuro. Por el contrario, la edad, el nivel educativo, la acumulación de daño, la dosis de mepolizumab y el estado de ANCA no afectaron las puntuaciones del cuestionario AAV-PRO.

Los autores concluyen que mepolizumab se asoció con una mejora rápida y notable de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con GEPA. Estos hallazgos resaltan sus beneficios tempranos y sostenidos más allá del control de la enfermedad y respaldan la integración del cuestionario AAV-PRO en la práctica clínica habitual.

Comentarios

Queramos o no, los PRO son unas medidas de gran utilidad en el manejo de los pacientes con diferentes enfermedades sistémicas, debiendo incluirse en el seguimiento habitual de nuestras consultas. En este caso, mepolizumab se asoció con una mejoría en la mayoría de los dominios de VAA-PRO.

MEPOLIZUMAB VS. BENRALIZUMAB EN LA GEPA. EL PRIMER ROUND ESTÁ SERVIDO

Mattioli I, Urban ML, Padoan R, et al. J Autoimmun. 2025 May;153:103398. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103398.

En la actualidad disponemos de dos fármacos nuevos aprobados para el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA) como son el mepolizumab (ensayo MIRRA) y benralizumab (ensayo MANDARA).

En este estudio del grupo europeo para el estudio de la GEPA realizado en vida real, se compara de forma observacional y retrospectiva la eficacia de ambos fármacos usados a la dosis de asma (100 mg/4 semanas de mepolizumab y 30 mg/4 semanas de benralizumab en las 3 primeras inyecciones y después cada 8 semanas).

Los pacientes se compararon 1:1 por edad, sexo, puntuación del BVAS y dosis inicial de corticoides al inicio del tratamiento. Como objetivos se incluyeron la remisión completa (definida por el ensayo MIRRA como ausencia de actividad con un BVAS de 0 y una dosis de corticoides igual o inferior a 4 mg/día), la respuesta parcial (definida como la ausencia de actividad con BVAS de 0, pero con dosis de corticoides superiores a 4 mg/día), el recuento de eosinófilos y la seguridad a los 3, 6 y 12 meses.

Se incluyeron un total de 88 pacientes, 57% mujeres, con una edad media de 54 años, una dosis media de corticoides de 10 mg/día y un BVAS medio de 4 en el grupo mepolizumab y 3 en el grupo con benralizumab. En el momento de la inclusión, 14/86 pacientes (16%) tratados con mepolizumab y 17/78 (22 %) con benralizumab eran ANCA (+), todos ellos p-ANCA con especificidad frente a MPO. El recuento medio de eosinófilos

fue de 700/mm³ (280-1037,5) en el grupo de mepolizumab y de 540/mm³ (207,5-1080) en el de benralizumab. Respecto al tratamiento inmunosupresor utilizado, los pacientes tratados con mepolizumab recibieron con más frecuencia rituximab (11,4 vs. 6,8%) e inmunoglobulinas intravenosas (4,6% vs. 1,1%).

El 45,4% de los pacientes tratados con mepolizumab y el 51,1% de los tratados con benralizumab alcanzaron la remisión completa o la respuesta parcial a los 3 meses. A los 12 meses, los tratados con benralizumab alcanzaron una respuesta completa con mayor frecuencia (48,1% vs. 32,4%; p < 0,05). No se observaron diferencias en BVAS, dosis de corticoides y parámetros respiratorios entre ambos grupos en cada uno de los puntos de seguimiento. Ambos tratamientos disminuyeron de forma significativa el número de eosinófilos aunque fue significativamente mayor en los tratados con benralizumab, en todos los cortes. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos.

Los autores concluyen que ambos tratamientos son eficaces y seguros, si bien los tratados con benralizumab consiguieron más remisiones completas y un descenso más marcado del recuento de eosinófilos. Entre las debilidades del estudio, los propios autores indican que aunque se intentó que los dos brazos fueran homogéneos, el mayor BVAS y el mayor uso de rituximab e inmunoglobulinas en los pacientes tratados con mepolizumab pudieron reflejar que eran enfermos más.

Comentarios

Empate a puntos, en nuestra opinión, en este *primer round* de la eficacia y seguridad en vida real, a dosis de asma de ambos fármacos para el tratamiento de la GEPA.

PROFILAXIS CON SEPTRIM EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA, AL MENOS LOS PRIMEROS 6 MESES, NO SÓLO DE PNEUMOCYSTIS SE INFECTA EL PACIENTE

Kim YK, Curtis JR, Choi SR, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Apr 14. doi: 10.1002/art.43185.

Trimetropin-sulfametoxazol (TMT-SMX) es un antibiótico usado en la profilaxis primaria frente a *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) en pacientes inmunodeprimidos, incluídos aquéllos con enfermedades autoinmunes sistémicas que reciben tratamiento inmunosupresor, recomendándose su uso por la EULAR en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Sin embargo, su eficacia para otras infecciones no ha sido confirmada.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento profiláctico con TMT-SMX en 296 pacientes con VAA tratados con rituximab (n=261) o ciclofosfamida (n=35) en la fase de inducción para prevenir infecciones graves (definidas como aquellas que requirieron hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso). Como objetivos secundarios se incluyeron muerte relacionada con la infección y efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.

De los 296 pacientes, 240 recibieron profilaxis y 56 placebo. De las VAA, el 63% fueron poliangeítis microscópica (PAM), el 31,8% granulomatosis con poliangeítis y el 5,1% granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Los pacientes que recibieron profilaxis tuvieron BVAS más altos, recibieron una mayor dosis de corticoides y la prevalencia de PAM fue mayor que en el grupo control.

Durante las 252,1 persona-años de observación, se describieron 77 infecciones graves en 65 pacientes, con una mortalidad del 18,5%. Las infecciones más graves (n=66, 85,7%) ocurrieron en los primeros 6 meses de observación. El grupo que recibió profilaxis tuvo una reducción significativa en el riesgo

de infecciones respecto al grupo control (HR de 0,48). Sin embargo, el efecto beneficioso fue significativo durante los primeros 6 meses (HR de 0,41) y no posteriormente (HR de 3,76). Hubo 35 infecciones bacterianas, 7 víricas, 7 fúngicas (no por *P. jirovecii*), 5 casos de neumonía por *P. jirovecii* y 23 sin aislamiento microbiológico, siendo los sitios de infección más frecuentes el tracto respiratorio (54,4%), seguido del gastrointestinal (13%), urinario (11,7%) y piel y partes blandas (10,4%).

El número de pacientes necesarios para tratar para evitar la necesidad de administrar antibiótico intravenoso fue de 127,4 mientras que el número de pacientes necesario para tratar para prevenir una infección grave fue de 8.

Los autores concluyen que el tratamiento profiláctico con TMT-SMX reduce el riesgo de infecciones graves en pacientes con VAA, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento de inducción con rituximab o ciclofosfamida.

Comentarios

Nos ha parecido interesante el artículo no sólo por la importancia de la prevención de infección por *P. jirovecii* sino por disminución de otras infecciones graves en pacientes con VAA.

UPADICITINIB EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. BIENVENIDA A UN NUEVO INHIBIDOR DE LA JAK

Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. *N Engl J Med.* 2025 Apr 2. doi: 10.1056/NEJMoa2413449.

Upadicitinib (UPA) es un inhibidor oral selectivo de la JAK1 que tiene la capacidad de bloquear varias vías patogénicas, incluyendo la de la interleucina 6 y el interferón gamma, en la arteritis de células gigantes (ACG).

SELECT-GCA es un ensayo clínico de fase 3 comparado con placebo en el que se estudia la eficacia de UPA en pacientes con nuevo diagnóstico o formas recurrentes de ACG. Se aleatorizaron 2:1:1 a recibir UPA a dosis de 15 mg/día o 7,5 mg/día junto con una pauta descendente de glucocorticoides (GC) durante 26 semanas o placebo con una pauta de GC de 52 semanas. Se consideró el diagnóstico de ACG en pacientes mayores de 50 años confirmado mediante biopsia o pruebas de imagen.

El objetivo principal fue alcanzar la remisión a la semana 52, definida como la ausencia de signos y síntomas de ACG a partir de la semana 12 y hasta la semana 52. Otros objetivos fueron la remisión completa, recidivas, dosis acumulada de GC, efectos adversos relacionados con los GC y PRO (*Patient Reported Outcomes*) incluyendo escasas de capacidad funcional, de fatiga, SF-36 y cuestionarios de satisfacción. Se excluyeron pacientes que habían recibido un inhibidor de la JAK previamente o aquéllos con recidivas bajo tratamiento con tocilizumab.

Se incluyeron un total de 209 pacientes en la dosis de 15 mg/d, 107 en la dosis de 7,5 mg/día y 112 en grupo placebo. El 70% eran pacientes de nuevo diagnóstico. UPA a dosis de 15 mg/día fue significativamente superior a placebo respecto al objetivo primario (46,4% vs. 29%) y los objetivos secundarios. La dosis de 7,5 mg/día no mostró diferencias respecto a placebo en el objetivo principal.

La seguridad durante las 52 semanas de seguimiento fue similar entre UPA y placebo. Aunque el aumento del riesgo cardiovascular es un problema asociado a los inhibidores de la JAK, no ocurrieron eventos cardiovasculares mayores en el grupo de UPA. Respecto a las infecciones, curiosamente la incidencia fue mayor en el grupo placebo, describiéndose un aumento de riesgo de herpes zóster.

Los autores concluyen que UPA a dosis de 15 mg/día junto con una pauta descendente de GC es superior a placebo en el tratamiento de la ACGO.

Comentarios

Damos la bienvenida a un nuevo fármaco para el tratamiento de la ACG. Sin embargo, en este estudio no se incluyeron pacientes que tra-

tados con tocilizumab y, en nuestra opinión, no se incluyeron entre los objetivos respuesta en pruebas de imagen con la puntuación de la ecografía o PET.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

METOTREXATO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN SARCOIDOSIS PULMONAR

Kahlmann V et al. First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate. *N Engl J Med*. 2025 May 18.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por la formación de granulomas, que afecta puede afectar a cualquier órgano siendo la afectación pulmonar la principal causa de morbilidad y mortalidad. Con frecuencia precisa de un tratamiento prolongado con glucocorticoides debido a las altas tasas de recaída, presentando como consecuencia los efectos secundarios afectando negativamente a la salud y la calidad de vida, como en otras enfermedades autoinmunes.

El metotrexato, con una acción más lenta que los glucocorticoides, se recomienda como tratamiento de segunda línea y podría tener menos efectos secundarios que la prednisona. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen problemas gastrointestinales, malestar general e infecciones. Estudios observacionales han sugerido

que el metotrexato puede permitir reducir el uso de glucocorticoides y mejorar la función pulmonar. No existen ensayos clínicos aleatorizados que investiguen tratamientos de primera línea para la sarcoidosis pulmonar.

El ensayo PREDMETH evalúa la eficacia y el perfil de efectos secundarios del metotrexato en comparación con la prednisona. Es un estudio abierto, aleatorizado y de no inferioridad llevado a cabo en 17 hospitales de los Países Bajos. Se incluyeron adultos con sarcoidosis pulmonar sin tratamiento previo con síntomas moderados o graves y alteraciones pulmonares que indicaran riesgo de empeoramiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento durante 24 semanas con prednisona, 40 mg diarios y desescalado hasta 10 mg en la semana 16, o metotrexato (MTX), 15 mg semanal inicialmente aumentando hasta 25 mg si era bien tolerado. En caso de efectos secundarios graves o falta de eficacia, se permitía el cambio de tratamiento.

El objetivo primario era una mejora en la capacidad vital forzada (FVC) y como objetivos secundarios mejoras en la función pulmonar,

síntomas, calidad de vida y niveles de interleucina-2. Además, se midió la satisfacción de los pacientes (cuestionario PESAM).

Para demostrar una no inferioridad de MTX frente a la prednisona se calculó una muestra de 138 pacientes, reclutados entre 2020 y 2024, 70 a prednisona y 68 en el grupo de MTX. Las características iniciales fueron similares entre los grupos.

La mejoría en la FVC fue similar en ambos grupos, +6.75% en el grupo de prednisona, MTX +6.11%. Un 54% de los pacientes con prednisona y 51% con MTX mejoraron al menos 5 puntos en la FVC. Hubo cambios similares en otros indicadores de función pulmonar, calidad de vida y síntomas. La prednisona mostró una rápida mejora en la FVC en las primeras 4 semanas, mientras que el MTX la mejoría fue más gradual aunque con resultados similares al final del período de estudio.

Hubo 308 eventos adversos en el grupo de prednisona y 283 en MTX, que aparecieron en el 4% de los pacientes con prednisona (aumento de peso, insomnio, apetito elevado, cambios de humor) 10% con MTX (náuseas, fatiga, altera-

ciones hepáticas, dolor abdominal). Los pacientes con prednisona aumentaron de peso (+5.0 kg) que los de pacientes con metotrexato (+1.1 kg).

Como conclusión, el estudio PREDMETH que compara MTX y prednisona como tratamientos iniciales para la sarcoidosis pulmonar mostraron una eficacia similar en la FVC, aunque la prednisona actuó más rápido. El perfil de efectos secundarios diferente. Aunque MTX tuvo más eventos adversos graves, causó menos aumento de peso y problemas metabólicos.

Las diferencias en el perfil de efectos secundarios y el tiempo de acción entre ambos tratamientos pueden ayudar a los médicos y pacientes a tomar decisiones sobre el tratamiento más adecuado.

Comentarios

Aunque la prednisona en monoterapia sigue siendo el tratamiento inicial de la sarcoidosis pulmonar como recomendación general en guías clínicas, los hallazgos de este estudio permiten considerar el MTX en monoterapia como alternativa, especialmente como tratamiento a largo plazo. Este estudio permite considerar MTX como alternativa. A la hora de decidir el tratamiento se debe considerar la velocidad de acción, posibles efectos secundarios y por tanto la comorbilidad del paciente.

Tanto en la discusión del artículo como en la editorial de NEJM, consideran también que el tratamiento MTX combinado con un curso corto de prednisona podría ser una opción viable para pacientes con síntomas graves y que necesitan un alivio rápido de los pacientes.

Sin embargo el MTX es infrautilizado en pacientes con afectación pulmonar. Una de las principales razones puede ser el miedo a sus efectos adversos pulmonares aunque su aparición es muy poco frecuente y en este estudio no se observaron efectos adversos pulmonares graves. Otra razón puede ser que muchos pacientes con sarcoidosis son tratados por neu-

mólogos y otros especialistas con menos manejo con MTX respecto a otros inmunosupresores como azatioprina y micofenolato.

Actualmente en la clínica se emplea también en sarcoidosis un tratamiento combinado de prednisona con un inmunosupresor, ya sea MTX, azatioprina y últimamente micofenolato. Nuevos ensayos deberían explorar las diferencias entre estos inmunosupresores.

RECUENTO LINFOCITARIO Y COCIENTE CD4 Y CD8 EN EL LAVADO BRONCOALVEOLAR, VALOR NO SOLO DIAGNÓSTICO, TAMBIÉN ÍNDICE DE GRAVEDAD PARA LA SARCOIDOSIS PULMONAR

CD4/CD8 T-CELL ratio in bronchoalveolar lavage fluid as a marker of sarcoidosis severity: a retrospective study. BMC Pulmonary Medicine. 2025 MAY 9;25(1):227.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica, en la que se supone que una alteración en la respuesta inmune a antígenos ambientales desconocidos en individuos genéticamente susceptibles causando inflamación granulomatosa. Dado que los pulmones y las adenopatías mediastínicas es la afectación más frecuente (hasta en el 90%) la broncoscopia con biopsia y lavado broncoalveolar (LBA) son pruebas muy útiles en el diagnóstico. En el LBA se observa un aumento de linfocitos con predominio CD4 aunque esto no es específico de la sarcoidosis. La ratio CD4/CD8 en el LBA es un marcador potencial de la enfermedad. Se ha sugerido que un valor ≥ 3.5 es indicativo de sarcoidosis, pero su sensibilidad y especificidad varían. Algunos pacientes tienen valores < 3.5 , y valores > 3.5 también se han asociado con otras enfermedades como fibrosis pulmonar idiopática y tuberculosis.

El artículo de Zannese et al. es un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico que analiza la utilidad del cociente CD4/CD8 en el LBA como marcador de gravedad en la sarcoidosis. La población incluyó pacientes con sarcoidosis sistémica que se sometieron a broncoscopia con LBA con fines diagnósticos entre 2010 y 2020.

La sarcoidosis se diagnosticó siguiendo los criterios de WASOG, basándose en un fenotipo clínico sugestivo y la confirmación mediante biopsia de granulomas no caseificantes, excluyendo otros diagnósticos. En algunos casos, se consideró altamente probable si no presentaban granulomas en la biopsia. Los pacientes fueron agrupados según el estudio, en cinco categorías: afectación pulmonar y adenopatías intratorácicas, afectación musculoesquelética y cutánea, afectación abdominal (riñones, bazo, hígado, tracto digestivo), afectación ocular, cardíaca, cutánea y del sistema nervioso central (SNC) o afectación extrapulmonar. Se recogieron pruebas de función respiratoria (PFR) incluido, la difusión pulmonar, niveles plasmáticos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), fenotipos de células B y T en sangre. La extensión de la afectación por TC se clasificó como escasas ($< 25\%$ del parénquima pulmonar), extensas ($> 25\%$) y como indicadores de afectación avanzada la presencia de consolidaciones y bronquiectasias. Se recogieron además los tratamientos administrados (esteroides, metotrexato, inhibidores de TNF, etc.).

Este estudio retrospectivo evaluó a 62 pacientes con sarcoidosis en el momento del diagnóstico. El 80.6% de los pacientes con $R < 3.5$ tenían afectación pulmonar parenquimatosa, en comparación con 67.7% de los pacientes con $R \geq 3.5$. Se observó que un ratio CD4/CD8 < 3.5 estaba asociado con gravedad de la enfermedad, incluyendo PFR. Había con mayor frecuencia de afectación cardíaca y del SNC en el grupo con $R < 3.5$.

mientras que los pacientes con $R \geq 3.5$ tenían más afectación musculoesquelética y cutánea, probablemente debido a la presencia de síndrome de Löfgren que se asocia con un ratio CD4/CD8 elevado.

La activación de células CD8 en sangre periférica fue mayor en pacientes con $R < 3.5$, lo que se ha relacionado con mayor progresión de la enfermedad y peor función respiratoria. Niveles elevados de la ECA se asociaron con mayor activación de células CD4+ lo que sugiere una mayor formación de granulomas. En la fase crónica y fibrótica los niveles de ECA disminuyen mientras aumenta la citotoxicidad de las células CD8+. Los pacientes con $R < 3.5$ presentaron más manifestaciones extrapulmo-

nares y requirieron tratamientos más agresivos con mayor necesidad de inmunosupresores.

En conclusión, la relación CD4/CD8 en LBA no solo tiene valor diagnóstico en la sarcoidosis, sino que también podría ser un indicador de la gravedad, relacionada con mayor activación de células CD8+ en sangre periférica, peor evolución de la enfermedad y mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor.

Comentarios

El diseño retrospectivo a partir de registros clínicos previos, introduce un sesgo de selección y de información. Su tamaño muestral, sólo 62 pacientes, limita la potencia estadística y la generalización de los

resultados. Su tamaño tampoco ha podido realizar ajuste multivariante para posibles factores que podrían haber afectado el resultado como la edad o tabaquismo. Aunque estos hallazgos deben interpretarse con cautela y requieren validación prospectiva en cohortes más amplias, concuerdan con los resultados previos en los que una R alto se asocia a un mejor pronóstico, una R bajo a una evolución crónica y a enfermedad más grave. En la práctica clínica habitual, el recuento de linfocitos CD4 y CD8 en LBA no se utiliza de forma rutinaria. Aunque no es determinante, como pocas pruebas aisladas en sarcoidosis, es un dato más de ayuda y del que deberíamos disponer en todos los pacientes con sospecha de sarcoidosis.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan
González
Moreno



Inés
Losada
López

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

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIO INDIFERENCIADA DEL ADULTO: UNA ENTIDAD POCO CONOCIDA

Junke Miao, Di Wu, Min Shen.
Orphanet J Rare Dis 2025 Apr
8;20(1):165

Las enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas (uSAID) son aquellas en las que los pacientes tienen características de enfermedades autoinflamatorias (SAID) pero no llegan a cumplir criterios de SAID monogénica ni poligénica. Son un grupo heterogéneo de

enfermedades sin diagnóstico ni tratamiento preciso y su manejo supone un reto.

Es por ello que se plantea este estudio en el que se describe una cohorte de pacientes adultos chinos con SAIDu.

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyen 274 pacientes mayores de 16 años entre el 2015 y el 2016 con sospecha de SAID por criterios clínicos y analíticos. A todos los pacientes se les realiza una secuenciación masiva del exoma (WES) con NGS y en casos necesarios una secuenciación Sanger.

De los 274 pacientes analizados, 61 fueron diagnosticados de uSAID, dado que el resto fueron finalmente diagnosticados de SAID monogénicas, poligénicas o conectivopatías. Los uSAID fueron clasificados en 3 grupos: 24 pacientes con SAID sugestivo de monogénico (fenotipo sugestivo de monogénico, pero con estudio genético negativo), 12 con SAID sugestivo de poligénico (fenotipo sugestivo de poligénico sin cumplir criterios diagnósticos) y 25 con SAID atípico (síntomas autoinflamatorios típicos, pero sin cuadrar con ningún SAID clásico).

De los 61 pacientes incluidos, 17 debutaron en la infancia y 44 en la edad adulta con una edad media de 26 años (16-37). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron síndrome constitucional con fiebre (95%) y fatiga (67%).

Los pacientes con manifestaciones pulmonares mostraron más frecuentemente mialgias, lesiones cutáneas, afectación cardíaca, gastrointestinal, urinaria, linfadenopatías, cefalea y deterioro intelectual. De los 53 pacientes a los que se les realizó un seguimiento, el 25% mejoró espontáneamente, siendo más frecuente en el grupo de atípicos.

De los tratamientos, AINEs y corticoides fueron los más utilizados (77%), aunque no sirvieron para disminuir los brotes. FAMES con corticoides fueron utilizados en el 38% de los pacientes con un 30% de eficacia, 45% eficacia parcial y 25% de refractariedad. De los 5 pacientes que recibieron colchicina de forma regular solo uno mostró una buena respuesta. Entre los biológicos, 3 recibieron etanercept y tofacitinib respectivamente y 1 baricitinib. La eficacia fue del 100% en etanercept y del 75% en inhibidores de la tirosinkinasa (25% remisión completa y 50% remisión parcial).

Comentarios

Se trata de un estudio prospectivo y en el que se realizó secuenciación masiva del exoma completo, aspectos que dan valor a los resultados. Como limitaciones cabe destacar el tamaño de la muestra. Sin embargo a nivel práctico creo que es un estudio de interés que puede dar un poco de luz en el manejo tan complejo de pacientes con uSAID, dada la limitada evidencia científica disponible en este área.

RECOMENDACIONES EULAR/PRES PARA EL MANEJO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (2024 UPDATE)

Ozen S et al. Ann Rheum Dis 2025

Desde el año 2016 no se han publicado nuevas recomendaciones sobre el manejo de la FMF, y, en los últimos años, se ha publicado nuevas evidencias que merecen ser recogidas en esta actualización. Los autores hacen hincapié en la necesidad de grupos con experiencia clínica en la enfermedad para su correcto diagnóstico y manejo. El objetivo principal, defienden, es mantener una actividad nula o mínima para evitar el daño, así como mantener una buena calidad de vida durante el seguimiento, que debe ser de por vida.

A continuación se recogen las recomendaciones emitidas:

1. El tratamiento con colchicina se debe iniciar en cuanto se realice el diagnóstico de FMF.
2. La colchicina se debe administrar en dosis única o dividida según la adherencia y tolerancia.
3. En pacientes adherentes con clínica persistente*, la colchicina se puede aumentar hasta dosis de 3 mg/d en adultos.
4. En pacientes adherentes con clínica persistente* a pesar de las dosis máximas toleradas de colchicina, se deben considerar otros tratamientos, siendo los anti IL-1 los que mayor nivel de evidencia tienen.
5. La afectación musculoesquelética crónica (como la espondiloartropatía) puede precisar de otros tratamientos.
6. Se debe evaluar periódicamente la respuesta, tolerancia y

adherencia al tratamiento, más frecuentemente al diagnóstico o en brotes.

7. La sobredosificación de colchicina puede ser fatal por lo que se debe advertir.
8. En caso de amiloidosis secundaria (AA), el objetivo es mantener la inflamación bioquímica, mediante proteína amiloide sérica (PAS) o similar (PCR), suprimida de forma completa y mantenida.
9. En pacientes en tratamiento biológico, la dosis se debe ajustar. En caso de remisión, se puede considerar bajar dosis, espaciar o suspender.
10. La colchicina se debe mantener durante el embarazo y lactancia.
11. Durante los brotes, la colchicina se debe mantener en la dosis habitual, pudiéndose añadir tratamientos adyuvantes (como AINE).
12. Para homogeneizar el manejo, se recomienda utilizar un mínimo de objetivos incluyendo clínicos (frecuencia de brotes, evaluación clínica), calidad de vida (PROMs, PREMs) y marcadores bioquímicos (PCR, PAS).

*La “resistencia” a la colchicina se define como: > 3 brotes en los últimos 6 meses, >1 brote/mes en los últimos 3 meses, marcadores (PCR, PAS, VSG) durante los periodos asintomáticos.

Los autores remarcan la importancia de la adherencia a la colchicina, incluso en fases asintomáticas y durante el embarazo, así como la necesidad de informar de su umbral terapéutico e interacciones. Asimismo, incluyen el papel de los biológicos, especialmente los anti IL-1, ya aprobados para esta indicación.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

EL ALMACEN DE DATOS DE PACIENTES LUPICOS DEL HOSPITAL GEMELLI DE ROMA: UN MARCO DE EVIDENCIA DEL MUNDO REAL SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Antenucci L, Lilli L, Bosello SL, et al.
Stud Health Technol Inform
2025;327:467-471.

Las diferentes fuentes de datos de los hospitales son cruciales para el análisis de las evidencias en el mundo real (EMR) y el desarrollo de sistemas de soporte

en la toma de decisiones. No obstante, la integración de fuentes de información tan variadas en una colección de datos estandarizados, para una enfermedad específica, requiere el desarrollo de una estructura altamente personalizada. Los autores de este estudio proponen un método de aprovechamiento de las EMR para el desarrollo de un “Data Mart” (método de almacenamiento de datos específico para un departamento concreto de una estructura “empresarial” más amplia) para el LES en el Hospital Gemelli de Roma. Indican en esta publicación que en su aproximación combinan el “método de procesamiento de lenguaje natural” y la “minería de datos” para capturar información sobre órganos afectados, episodios de actividad y tratamientos,

siguiendo reglas establecidas por los facultativos. El “procesamiento del lenguaje natural” y de “minería de datos” se desarrolló mediante los “software” SAS (Viya and Enterprise Guide) y Python. Además, Python Dash se utilizó como herramienta de visualización, mientras que el análisis estadístico se llevó a cabo con R studio. El Data Mart del LES del Hospital Gemelli incluye 262 pacientes con al menos una hospitalización entre 2012 y 2020, así como una atención en el centro sin hospitalización, con un total de 5.962 contactos. También han desarrollado una herramienta de visualización que permite mostrar de forma longitudinal la información de cada paciente, así como hacer un análisis de sus datos para estratificarlos en grupos de progresión en base a los órganos/sistemas afectados y los brotes que se hayan presentado. Los autores concluyen que el Data Mart del grupo de LES del Gemelli, es un marco adecuado para elaborar una colección de datos estandarizados y puede utilizarse en el futuro para aplicaciones médicas personalizadas.

Comentarios

Algunos autores han propuesto el empleo de sistemas informatizados para recabar y aprovechar con facilidad la información clínica, lo que denominamos vida real, que permita la elaboración de conocimientos con alto nivel de evidencia (JMIR Med Inform

2024;12:e54590). En este caso, se trata de llevar a la práctica esta proposición. La publicación no comunica resultados basados en el desarrollo de esta “tecnología”, pero es seguro que pronto los tendremos. La accesibilidad de la información que se vaya elaborando permitirá a los clínicos la toma de decisiones en su práctica diaria, además de complementar el conocimiento de los aspectos fisiopatológicos, pronósticos, de clasificación y resultados de las intervenciones terapéuticas que se obtengan durante el seguimiento de los pacientes.

CAPIDetect: APRENDIZAJE AUTOMATICO EN CAPILAROSCOPIA REVELA NUEVAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLERODERMIA

Lledó-Ibáñez GM, Sáez Comet L, Freire Dapena M, et al.
Rheumatology (Oxford) 2025;64:3667-3675.

El objetivo de este estudio fue el desarrollo de un modelo de aprendizaje automático (AA) avanzado para mejorar la identificación de patrones de Esclerodermia en la capilaroscopia, integrando un amplio rango de variables estadísticas con minimización del

sesgo que supone la valoración por parte del sujeto que realiza la prueba (sesgo del evaluador). Se trata de un estudio multicéntrico en el que se incluyeron un total de 1.780 capilaroscopias, evaluadas de forma aleatoria y enmascarada, analizadas por tres a cuatro observadores entrenados. Se definió el consenso como el acuerdo entre todos los observadores menos uno (consenso parcial) o el acuerdo unánime (consenso completo). Para el entrenamiento de los modelos de clasificación, basados en AA mediante un software CatBoost, se utilizaron capilaroscopias con al menos un consenso parcial, incorporando 24 variables relacionadas con la estructura de los capilares del lecho ungueal y extraídos a través de su análisis automatizado. Se emplearon conjuntos de validación para evaluar la operatividad del modelo. De las 1.490 capilaroscopias clasificadas con consenso, 515 obtuvieron un consenso total. El modelo, evaluado en su conjunto como consenso parcial y total, mostró una exactitud de 0.912, 0.812 y 0.746 para distinguir entre los patrones de esclerodermia, frente a no-esclerodermia, entre patrones de esclerodermia y entre patrones normales e inespecíficos, respectivamente. Cuando solo se evaluaron las situaciones de consenso completo, la exactitud mejoró hasta 0.910, 0.925 y 0.933, respectivamente. CAPI-Detect tuvo mejores resultados que CAPI-Score, mostrando nuevas variables capilares críticas para la clasificación basada en el análisis de AA. Los autores concluyen que CAPI-Detect, un modelo basado en AA proporciona un análisis cuantitativo no sesgado de la estructura capilar, su forma, tamaño y densidad, lo que permite una mejor clasificación de los patrones de capilaroscopia.

Comentarios

La capilaroscopia del lecho ungueal de los dedos de las manos es la prueba determinante para el diagnóstico de la esclerosis sistémica y la diferenciación entre el fenómeno de Raynaud primario y secundario. El algoritmo CAPI-Score (desarrollado recientemente por los mismos autores de esta publicación y basado en un programa informático de elaboración propia) que se estableció por su sencillez, clasifica los patrones de la capilaroscopia usando un número limitado de variables de los capilares y trata de diferenciar entre pacientes con y sin esclerodermia, estratifica los patrones de esclerosis sistémica como precoces, activos y tardíos y distingue entre la normalidad y los patrones inespecíficos. Con este algoritmo, basado en AA, los autores consideran que se mejora la capacidad de valorar los patrones de la capilaroscopia, reduciendo los sesgos de interpretación que pudiera tener quien lleva a cabo la prueba, lo que se consigue también con independencia de la experiencia del evaluador.

ASOCIACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA CON LA MORTALIDAD AL AÑO EN PACIENTES CON POLIANGEITIS CON GRANULOMATOSIS: ESTUDIO DE UNA COHORTE USANDO ANALISIS DE MEDIACIÓN Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Chen S, Nie R, Luan H, et al.
Rheumatol Int 2025;45:118.

El objetivo de este estudio fue investigar la correlación entre la lesión renal aguda (LRA)¹ con la mortalidad al año en pacientes con granuloma-

tosis con poliangéitis (GPA). Los datos clínicos de los pacientes hospitalizados con GPA se extrajeron de la base de datos MIMIC-IV (version 3.0). MIMIC-IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV) es una base de datos de libre disposición que incluye registros sanitarios electrónicos del Beth Israel Deaconess Medical Center; la información incluye medidas de pacientes, indicaciones, diagnósticos, procedimientos y tratamientos, e identifica notas clínicas en texto libre. Para evaluar la asociación entre la LRA, los indicadores de función renal y la mortalidad al año en los pacientes con GPA, se llevaron a cabo análisis de regresión logística y de regresión de Cox, análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) y análisis de efecto de meditación. Los modelos predictivos se construyeron mediante algoritmos de aprendizaje automático (AA) y hallazgos de selección basados en bosques aleatorios, para evaluar la contribución de la LRA y los indicadores de función renal como predictivos de la mortalidad. Se identificaron un total de 127 pacientes con GPA para el análisis. El análisis multivariante de regresión logística identificó la LRA ($OR > 1$, $P < 0.05$) como el predictor más significativo de la mortalidad al año de seguimiento. De manera similar, el análisis de regresión multivariante de Cox también mostró la LRA ($HR > 1$, $P < 0.05$) como factor de riesgo independiente de mortalidad al año. En el análisis de supervivencia de KM se demostró que los pacientes GPA con LRA, presentaban menores tasas de supervivencia que aquellos sin LRA ($P < 0.0001$). De forma adicional, los indicadores de lesión renal tenían solo una modesta influencia en la relación de la LRA y la mortalidad al año, en la GPA. El análisis de aprendizaje automático indicaba que el algoritmo de bosque aleatorio era lo que mejor funcionaba, con un área bajo la curva ROC de 0.894

¹ Cabrera, V.J. (2022). Acute Kidney Injury. In: Sydney, E., Weinstein, E., Rucker, L.M. (eds) Handbook of Outpatient Medicine. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15353-2_30

(máximo 1.0, indiferencia 0.5). Una selección posterior, utilizando el modelo de análisis de bosque aleatorio, destacó tanto la LRA como los indicadores de función renal como contribuyentes significativos a la mortalidad en la GPA. Los autores concluyen que la LRA es un factor independiente de mayor mortalidad al año de evolución en pacientes con GPA. Adicionalmente, los indicadores de función renal median parcialmente esa relación.

Comentarios

En este estudio se aprovecha información de los pacientes con PAG hospitalizados, disponible a través de una base de datos informatizada capaz de leer texto en formato escrito. Aunque la base de datos MIMIC-IV es útil, no deja de ser retrospectiva y puede tener defectos al transmitir los datos de los pacientes, además de ser información de un solo centro, lo que hace difícil establecer relaciones de cau-

salidad. Además, aunque se valora una variable resultado dura, como la mortalidad, se plantea un tiempo de seguimiento para esta situación bastante prolongado, por lo que es más difícil el planteamiento de soluciones a corto plazo. Por último, tal y como comentan los autores, sería necesario considerar más variables confundentes para que el modelo de causalidad fuera más robusto

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

Carmen Molina Muñoz

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

MELATONINA, PREECLAMPSIA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: NUEVAS EXPECTATIVAS

Explorando el papel de la melatonina en la salud reproductiva de las mujeres.

Li Q, Zheng T, Chen J et al. Journal of Advanced Research 70 (2025) 223–242. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11976432/>

Suplementos dietéticos en la prevención de la preeclampsia.

Ushida T, Tano S, Matsuo S et al. Hypertension Research (2025) 48:1444–1457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39930022/>

La preeclampsia constituye un importante problema de salud pública mundial y una de las principales causas de mortalidad materno-perinatal, por lo que se requieren estrategias para intentar prevenirla dado que la preeclampsia no tiene cura, sólo la finalización del embarazo.

Una de estas medidas ya conocidas para intentar prevenir la preeclampsia, es la administración profiláctica de ácido acetilsalicílico a bajas dosis hasta la semana de gestación 36, cuando se obtiene un riesgo de preeclampsia elevado al final del primer trimestre.

Algunas enfermedades autoinmunes y/o sistémicas pueden ser factores de riesgo para desarro-

llar preeclampsia en el embarazo, como es el caso del lupus. Esta enfermedad puede afectar a diferentes órganos y sistemas, entre ellos los riñones, lo cual puede complicar el diagnóstico diferencial entre nefritis lúpica y preeclampsia y ocasionar, además, más complicaciones obstétricas. Aunque actualmente con los marcadores de esta enfermedad es más fácil establecer el diagnóstico diferencial, pero pueden superponerse.

Cada vez se realizan más estudios sobre suplementos dietéticos/farmacológicos como estrategias preventivas de preeclampsia, uno de ellos que quizás debería

ser más investigado en el embarazo, y por las repercusiones de esta enfermedad en algunas enfermedades autoinmunes, es la MELATONINA.

Esta hormona tiene efecto en la regulación del ciclo sueño-vigilia, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antienvjecimiento, neuroprotectores y antihipertensivos.

Durante el embarazo, la melatonina tiene parte de producción placentaria, lo que resulta en un aumento en los niveles de melatonina sobre todo nocturnos, siendo el doble de elevados que los detectados en mujeres no gestantes, disminuyendo después del parto.

En la placenta, la melatonina promueve el desarrollo del sincitiotrofoblasto, disminuye el daño oxidativo placentario y regula la homeostasis placentaria. Es conocido que el estrés oxidativo es uno de los principales factores que provocan la liberación de factores antiangiogénicos en la preeclampsia.

En mujeres con preeclampsia, se ha observado que los niveles circulantes de melatonina se reducen significativamente, junto con una disminución de las enzimas sintéticas y los receptores de melatonina en la placenta. De esta manera, el grado de deficiencia de melatonina se correlaciona positivamente con la gravedad de la preeclampsia.

La melatonina, al ser un potente antioxidante podría considerarse como un posible tratamiento preventivo o inicial para la preeclampsia, siempre que sea capaz de reducir los niveles de sFlt1, sEng y activina A en la placenta de pacientes con preeclampsia. Añadiéndose, además, al efecto protector de la melatonina sobre el endotelio vascular.

Estos efectos, sería interesante seguir investigándolos ya que abre un amplio campo de estudio y unas mejores expectativas a esta grave enfermedad y de mayores consecuencias en mujeres con enfermedades autoinmunes como el lupus.

RADIOLOGÍA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Carmen Pérez Valencia

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

MANIFESTACIONES TORÁCICAS DE LA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA SEGÚN LOS CRITERIOS 2022 ACR-EULAR

Kwon J, Choi YW, Kim H, Yoo SJ. Radiographics. 2025. Radiographics. . 2025 Apr;45(4):e240089. doi: 10.1148/rg.240089.

La vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) representa un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por una inflamación vascular necrotizante

que afecta a vasos de pequeño calibre. El término vasculitis asociada a ANCA (VAA) incluye principalmente tres entidades: granulomatosis con poliangéitis (GPA), poliangéitis microscópica (MPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA).

Este artículo revisa detalladamente las manifestaciones torácicas de estas patologías y su diferenciación mediante los criterios actualizados de clasificación 2022 propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). Los cri-

terios ACR/EULAR (2022) deben ser aplicados una vez confirmada la existencia de vasculitis de pequeño vaso y se fundamentan en un sistema de puntuación que asigna valores específicos a diversos parámetros clínicos, hallazgos radiológicos, datos de laboratorio y resultados histopatológicos, con el fin de establecer una clasificación más precisa de los distintos subtipos de vasculitis asociada a ANCA.

Hallazgos radiológicos

En tomografía computarizada (TC) de tórax, las manifestaciones radiológicas características que, aun-

que no patognomónicas, contribuyen de forma clave a la sospecha y clasificación diagnóstica de las VAA se resumen a continuación:

- **GPA:** Presencia de múltiples nódulos pulmonares peribroncovasculares o subpleurales, a menudo bilaterales, con o sin cavitación o necrosis intralesional. En un subgrupo de pacientes se identifica enfermedad pulmonar intersticial, predominando el patrón de neumonía intersticial usual (NIU), aunque también puede aparecer neumonía intersticial no específica (NINE) u otros patrones inespecíficos. Adicionalmente, la afectación de vías respiratorias superiores es común, pudiendo presentar sinusopatía o engrosamiento de la pared bronquial.
- **MPA:** Se caracteriza por hemorragia alveolar difusa, que se manifiesta como opacidades geográficas en vidrio deslustrado bilaterales, con patrón de "crazy paving". Además, es frecuente la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, con predominio del patrón NIU, seguido por NINE y neumonía intersticial descamativa (NID).
- **EGPA:** A diferencia de las otras VAA, no se incluyen criterios radiológicos para EGPA en la clasificación ACR/EULAR 2022. Suele manifestarse como opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones no segmentarias, bilaterales, migratorias y de distribución periférica que pueden acompañarse de engrosamiento bronquial y nódulos centrilobulillares.

Comentarios

Los criterios ACR/EULAR 2022 para las VAA introducen un sistema de puntuación ponderado que mejora la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Entre sus principales novedades, respecto a los criterios anteriores, se encuentran la exclusión de las lesiones pulmonares transitorias en EGPA y la inclusión de fibrosis pulmonar y EPI en MPA, aunque dichas decisiones generan cierta controversia. No deben ser utilizadas para elaborar un diagnóstico inicial, sino para ayudar a subclasificar de una manera más precisa aquellos casos confirmados de vasculitis de pequeño vaso. Los radiólogos deben conocerlos para contribuir al diagnóstico y manejo adecuado de estos pacientes.

Tabla. Criterios clasificación ACR/EULAR 2022 para GPA, EGPA y MPA

Tipo de criterio	Característica clínica o hallazgo	GPA	EGPA	MPA
Criterios clínicos	Rinorrea sanguinolenta, úlceras, costras, congestión nasal	+3		-3
	Perforación o lesión del cartilago nasal/oreja, estridor o afectación endobronquial	+2		
	Hipoacusia neurossensorial	+1		
	Asma o patrón obstructivo en pruebas funcionales		+3	
	Pólipos nasales		+3	
	Mononeuritis múltiple		+1	
Laboratorio	Positividad para c-ANCA	+5	-3	-1
	Positividad para p-ANCA	-1		+6
	Eosinofilia $\geq 1000/\mu\text{L}$	-4	+5	-4
Hallazgos radiológicos	Nódulos pulmonares, masas o cavitación	+2		
	Signos de sinusopatía	+1		
	Signos de fibrosis o EPI			+3
Biopsia	Granulomas o células gigantes	+2		
	Glomerulonefritis paucimmune	+1		+3
	Inflamación eosinofílica extravascular		+2	

TRASTORNOS AUTOINMUNES DEL HÍGADO Y VÍAS BILIARES: CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Anderson CM, Welle CL, Ludwig DR, et al. Radiographics. Radiographics. 2025 Apr;45(4):e240126. doi: 10.1148/rgr.240126.

En el diagnóstico de los trastornos autoinmunes del hígado y vías biliares, las pruebas radiológicas, especialmente la resonancia magnética (RM) y la colangiopancreatografía por RM (CPRM), tienen un papel clave debido a su alta resolución que permite obtener imágenes detalladas tanto de la vía biliar intra y extrahepática, como de los conductos pancreáticos.

Este artículo proporciona una revisión extensa de las manifestaciones radiológicas de los trastornos autoinmunes hepatobiliares, abordando detalladamente la hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y la enfermedad relacionada con IgG4.

La HAI presenta hallazgos radiológicos iniciales inespecíficos, pudiendo mostrar un realce heterogéneo del parénquima hepático en las fases arterial tardía y portal. En casos avanzados, conforme avanza la fibrosis se pone de manifiesto la superficie nodular, así como patrones fibróticos de predominio reticular con delgadas líneas hipointensas en secuencias T1. A diferencia de la CBP y de la CEP, la afectación de la vía biliar en HAI suele ser leve o estar ausente en la CPRM, aunque se han descrito algunos casos de afectación de pequeñas porciones de los radicales biliares en casos atípicos denominados síndromes de solapamiento o HAI con fenotipo colestásico.

En la CBP, la RM muestra hallazgos característicos que varían según el estadio de la enfermedad. En las fases iniciales, puede observarse una hiperintensidad en las regiones periportales en secuencias potenciadas en T2, lo que sugiere la presencia de edema o inflamación en torno a las estructuras portales. Asimismo, es frecuente identificar linfadenopatías en el espacio portocava. A medida que la enfermedad progresa, pueden observarse el signo del halo periportal —una banda hipointensa e hipocaptante que rodea a la vena porta, asociado con fibrosis— junto con estenosis significativas de los conductos biliares intrahepáticos, fibrosis periportal extensa, distorsión de las relaciones anatómicas segmentarias y una marcada heterogeneidad del parénquima hepático.

La CEP se caracteriza típicamente por un patrón de estenosis multifocal y segmentaria que afecta tanto a los conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos. Con la progresión de la enfermedad, pueden observarse fibrosis en las regiones periféricas del hígado y regeneración nodular en las zonas centrales. La identificación de estos hallazgos en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa, es altamente sugestiva de CEP.

Existe además una variante de CEP que afecta predominantemente a los conductos biliares de pequeño calibre, las cuales no son visibles en la CPRM. En estos casos, el diagnóstico se basa en la presencia de un patrón colestásico persistente junto con hallazgos histológicos compatibles con CEP.

La colangitis esclerosante relacionada con IgG4 (CER-IgG4) suele presentarse en el contexto de afectación multiorgánica, siendo la manifestación más frecuente la pancreatitis autoinmune. En estos casos, el páncreas muestra un engrosamiento difuso con morfología alargada y bordes mal definidos, adoptando el característico aspecto de “salchicha”, junto con fibrosis periglandular y estenosis del conducto pancreático principal. Desde el punto de vista radiológico, la CER-IgG4 se distingue por afectar preferentemente a los conductos biliares extrahepáticos, especialmente a la porción intra-pancreática del conducto biliar principal. Se observa un engrosamiento parietal circunferencial, simétrico, segmentario y de trayecto extenso, con márgenes lisos, discreta dilatación proximal en forma de embudo y realce parietal homogéneo y progresivo tras la administración de contraste. Resulta fundamental diferenciarla del colangiocarcinoma, que también compromete predominantemente los conductos extrahepáticos, pero lo hace de forma más focal, asimétrica e irregular.

Finalmente, la lesión hepatobiliar autoinmune inducida por fármacos muestra inicialmente hallazgos radiológicos normales, evolucionando posteriormente a alteraciones de señal heterogénea del parénquima hepático, edema periportal, hipertensión portal y características similares a la CEP, destacando la importancia del historial clínico para establecer el diagnóstico.

Comentarios

Este artículo resalta la importancia crucial de la RM y CPRM para

detectar, diferenciar y realizar el seguimiento de enfermedades autoinmunes del hígado y vías biliares, proporcionando patrones específicos que permiten orientar el diagnóstico y llevar a cabo una intervención terapéutica más precoz, reduciendo las posibles complicaciones asociadas a estas enfermedades.

La CBP se caracteriza radiológicamente por el signo del halo periportal, estenosis de conductos biliares intrahepáticos y adenopatía portocava. La CEP muestra alteraciones características en forma de múltiples estenosis segmentarias con dilataciones focales y afectación de conductos biliares intra y extrahepáticos. La CER-IgG4 presenta engrosamientos circunferenciales y homogéneos de la pared ductal biliar, con afectación de segmentos de mayor longitud, típicamente con calibres endoluminales preservados.

MANIFESTACIONES TORÁCICAS Y CARDIOVASCULARES DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Gomez CJ, Naeem M, Bechel MA, et al. 2025 Jan;45(1):e240114. doi: 10.1148/rg.240114.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica que presenta una amplia gama de manifestaciones torácicas y cardiovasculares. Se produce por una alteración de la tolerancia inmunológica, lo que da lugar a la producción de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares. Factores genéticos y ambientales, como la radiación ultravioleta, contribuyen a esta disfunción. Los autoanticuerpos forman complejos inmunes que se depositan en los tejidos, activan el complemento y desencadenan inflama-

ción (hipersensibilidad tipo III), mientras que otros inducen daño directo (hipersensibilidad tipo II). Aunque el diagnóstico requiere una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio, la imagen médica es clave para evaluar la afectación orgánica y detectar complicaciones.

El artículo realiza un análisis exhaustivo de estas manifestaciones radiológicas, detallando la importancia del diagnóstico por imagen para la identificación temprana y el manejo clínico óptimo.

Las manifestaciones pulmonares del LES son diversas, frecuentes y representan una causa significativa de morbilidad. La pleuritis es la más común y suele acompañarse de derrame pleural exudativo. La inflamación pleural crónica puede dar lugar a atelectasia y fibrosis del parénquima pulmonar subyacente, proliferación de la grasa extrapleural y, en casos avanzados, fibrosis pleural con engrosamiento y calcificaciones.

Otras manifestaciones incluyen la hemorragia alveolar difusa (HAD), una complicación que debe sospecharse en pacientes con hemoptisis y opacidades en vidrio deslustrado parcheadas, bilaterales y centrales en la TC. Aunque este patrón no es específico de HAD, la ausencia de árbol en brote puede ayudar a diferenciarla de infecciones de la vía aérea distal. La neumonitis lúpica aguda, aunque infrecuente, puede presentarse de forma similar con opacidades en vidrio deslustrado de distribución difusa bilateral sin un patrón radiológico específico.

El síndrome del pulmón retraído constituye una entidad rara y debe considerarse un diagnóstico de exclusión. Radiológicamente se caracteriza por elevación diafragmática uni o bilateral, y debe diferenciarse de entidades como la parálisis del nervio frénico, la fibrosis pulmonar avanzada y la eventración diafragmática.

Finalmente, la enfermedad intersticial pulmonar fibrosante puede desarrollarse en algunos pacientes con LES, con un patrón más frecuentemente observado de neumonía intersticial no específica (NINE), ya sea en forma celular o fibrosante. En la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), esto se manifiesta como opacidades periféricas en vidrio deslustrado, con predominio por campos pulmonares medios e inferiores, así como en bronquiectasias por tracción en algunos casos. A diferencia de la neumonía intersticial usual (NIU), es infrecuente encontrar panalización. El reconocimiento precoz de estos hallazgos es importante dado que puede modificar el enfoque terapéutico y el pronóstico del paciente.

El puede comprometer múltiples estructuras del aparato cardiovascular, incluyendo pericardio, miocardio, endocardio y vasos sanguíneos. Entre estas, la pericarditis destaca como la alteración más prevalente.

Las manifestaciones cardíacas del LES son también variadas incluyendo la afectación de estructuras del aparato cardiovascular, como el pericardio, miocardio, endocardio y vasos sanguíneos. La pericarditis destaca como la alteración más prevalente con derrame pericárdico asociado. La miocarditis puede manifestarse como edema miocárdico en secuencias pT2 y realce de distribución subepicárdica en RM. Por otra parte, el riesgo de enfermedad coronaria se ve incrementado en estos pacientes, con una progresión acelerada de la aterosclerosis que favorece eventos isquémicos precoces, como el infarto agudo de miocardio o disección arterial espontánea.

Las válvulas cardíacas también pueden resultar afectadas como en la endocarditis de Libman-Sacks, con vegetaciones hiperecogénicas, localizadas principalmente en la válvula mitral. Por último,

se asocia a una mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos tanto arteriales como venosos, así como de vasculitis y formación de aneurismas, en especial cuando se acompaña del síndrome antifosfolípido.

El abordaje multidisciplinario con la ayuda de las pruebas de imagen es crucial para facilitar un diagnóstico temprano, tratamiento eficaz y prevención de complicaciones mayores asociadas al LES.

Comentarios

Este artículo ofrece una revisión exhaustiva de las manifestaciones torácicas y cardiovasculares del LES, subrayando el papel crucial de la imagen en la detección precoz, evaluación de la extensión orgánica y monitorización de posibles complicaciones. Desde el punto de vista torácico, destaca la alta prevalencia de pleuritis con derrame pleural, así como la posibilidad de hemorragia alveolar difusa y enfermedad intersticial pulmonar, predominando el patrón NINE en la TACAR. En fases más avanzadas, pueden observarse fibrosis pleural y retracción diafragmática, lo que exige un diagnóstico diferencial cuidadoso. A nivel cardiovascular, la pericarditis constituye la manifestación más frecuente, aunque también se describen miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks y complicaciones isquémicas asociadas a aterosclerosis acelerada. La resonancia magnética cardíaca desempeña un papel esencial en la caracterización tisular y en la detección de edema o fibrosis miocárdica. Finalmente, se enfatiza la elevada incidencia de eventos tromboembólicos y vasculitis, especialmente en pacientes con síndrome antifosfolípido asociado. En conjunto, este enfoque multidisciplinario mediante técnicas de imagen permite una valoración integral del paciente con LES, facilitando una intervención terapéutica precoz y dirigida.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: NUEVA ESPERANZA PARA LA NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR ARTERÍTICA

von der Emde L, Petzinna SM, Herwig-Carl MC, et al. *Surv Ophthalmol*. 2025:S0039-6257(25)00103-1.

La arteritis de células gigantes (ACG) constituye la forma más frecuente de vasculitis primaria en adultos mayores en los países occidentales. Esta enfermedad inmunomediada afecta vasos de mediano y gran calibre y puede producir estenosis u oclusiones arteriales, comprometiendo la función de múltiples órganos. Una de las manifestaciones más graves es la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica, que puede provocar pérdida visual súbita, irreversible y bilateral si el diagnóstico y tratamiento no se instauran de forma precoz. En este contexto, el inicio inmediato del tratamiento es clave para prevenir complicaciones isquémicas oculares graves.

El tratamiento de primera línea sigue siendo la administración de glucocorticoides (GC), aunque no existe un consenso uniforme sobre la pauta óptima. Se han utilizado esquemas con prednisona oral (60 mg/día) o metilprednisolona intravenosa (1 g/día durante tres

días), seguidos de una reducción progresiva de dosis según la respuesta clínica. A pesar del control inicial, solo un 15–20 % de los pacientes alcanza la remisión completa, y se estima una tasa de recaídas del 34–62 %. La exposición prolongada a GC conlleva un importante riesgo de efectos adversos, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas terapéuticas que permitan reducir su utilización.

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de interleucina-6 (IL-6R), ha demostrado ser eficaz en ACG, incrementando las tasas de remisión sostenida y permitiendo una reducción significativa de GC. No obstante, su suspensión se asocia a recaídas en más del 50 % de los pacientes, y su utilización en monoterapia ha mostrado tasas elevadas de recurrencia. Por ello, la combinación de tocilizumab con GC se ha consolidado como estrategia terapéutica estándar en muchos casos.

La investigación actual se centra en nuevos tratamientos dirigidos a otras vías inflamatorias implicadas en la patogenia de la ACG. Upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK, ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos.

Por último, cabe destacar que el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas, recomendado por EULAR en 2009 para prevenir complicaciones isquémicas en ACG, ha sido objeto de críticas. Una revisión Cochrane posterior cuestionó su beneficio universal debido al

aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal y cardiovascular. En la práctica clínica actual, se recomienda individualizar su uso según el perfil de riesgo-beneficio de cada paciente.

En conjunto, el horizonte terapéutico de la arteritis de células gigantes está experimentando una transformación significativa. La incorporación de terapias biológicas, el desarrollo de nuevas moléculas inmunomoduladoras y la mejora en el acceso mediante biosimilares representan avances relevantes. No obstante, sigue existiendo una necesidad urgente de estudios específicos que evalúen el impacto de estas estrategias en la evolución de las complicaciones oculares, especialmente en la neuropatía óptica isquémica.

Comentarios

El estudio de nuevos fármacos para tratar la ACG presenta algunas consideraciones, que llegada la aprobación de dicha indicación deberían tenerse en cuenta. La primera de ellas es en referencia a upadacitinib (tratamiento comentado en otro apartado de este número de Cuadernos). Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el tratamiento con inhibidores de la JAK quinasa como upadacitinib se asocia a un aumento del riesgo de eventos adversos graves, entre ellos trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infecciones graves (incluido her-

pes zóster), elevación de enzimas hepáticas, alteraciones del perfil lipídico y riesgo cardiovascular. La AEMPS recomienda precaución especial en pacientes mayores de 65 años o con insuficiencia renal grave, así como ajustar la dosis de mantenimiento a 15 mg diarios en estos casos. Además, está contraindicado en embarazo y lactancia debido a su potencial teratogenicidad. Estas advertencias obligan a una evaluación cuidadosa del perfil de beneficio-riesgo antes de prescribir este fármaco, especialmente en pacientes con comorbilidades o vulnerabilidad clínica.

Otro aspecto a tener en cuenta es la sostenibilidad del sistema. Frente a las nuevas terapias, los biosimilares de tocilizumab suponen una herramienta relevante desde la perspectiva del acceso equitativo y la sostenibilidad del sistema sanitario. La disponibilidad de formulaciones biosimilares subcutáneas, como CT-P47, ha mejorado el posicionamiento coste-efectivo del tratamiento biológico en enfermedades inflamatorias crónicas como la ACG. Estudios económicos en artritis reumatoide han demostrado que el biosimilar de tocilizumab puede ser una alternativa domi-

nante frente a otros biológicos, con costes totales inferiores y eficacia clínica comparable. Esta estrategia no solo facilita un mayor acceso al tratamiento, sino que permite optimizar los recursos del Sistema Nacional de Salud en un contexto de creciente presión presupuestaria.

Por último, cabe decir que la implementación de unidades de diagnóstico rápido ha contribuido a reducir la incidencia de ceguera permanente derivada de la ACG, pero la mejora del pronóstico visual dependerá también de una estrategia terapéutica racional, personalizada y coste-efectiva.

GENÉTICA



Chiranan
Khantham



Carlos
Rosa-Baez



Javier
Martín
Ibáñez

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

CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE CÉLULAS INMUNOLÓGICAS RELACIONADAS CON MANIFESTACIONES RENALES Y PULMONARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Shimagami et al.; Nat Commun. 2025
Jun 17;16(1):4949. doi: 10.1038/s41467-025-60034-7.

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad rara e inmunomediada que presenta una gran heterogeneidad clínica. Algunas de las manifestaciones clínicas que pueden darse en los pacientes de la enfermedad incluyen complicaciones cardior pulmonares como la hipertensión

arterial pulmonar o la enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES (ES-EPI), o afectación renal como la crisis renal esclerodérmica (CRE), entre otras. Además, la ES se trata de una enfermedad compleja, donde la interacción de factores ambientales con factores genéticos influyen la susceptibilidad y desarrollo de la misma. En este contexto, el componente genético de los pacientes con ES destaca por estar enriquecido en asociaciones vinculadas al sistema inmunitario y en marcas moleculares propias de las células inmunes.

En este estudio, los autores realizaron un análisis transcriptómico de célula única (scRNA-seq), que permite determinar la expresión

génica a nivel de célula individual, para dilucidar los mecanismos patogénicos implicados en la CRE y la ES-EPI. Concretamente, analizaron 21 muestras de células mononucleares de sangre periférica de pacientes que no habían recibido tratamiento inmunomodulador (12 con ES-EPI, 4 con CRE y 5 sin ES-EPI ni CRE), junto con 6 muestras de donantes sanos.

Los resultados revelaron que en los pacientes con SRC existe un enriquecimiento de un subtipo específico de monocitos CD14⁺ que expresa altos niveles del factor de transcripción *EGR1*, clave en la diferenciación de monocitos a macrófagos. Esta subpoblación mostró una sobreactivación de la ruta de señalización de TNF- α a través

de la vía NF- κ B, así como una mayor capacidad migratoria y potencial de diferenciación. Basándose en estos hallazgos, tras analizar una muestra de tejido renal de uno de los pacientes, encontraron similitudes en el patrón de expresión entre estos monocitos EGR1⁺ y un subconjunto específico de macrófagos que expresan altos niveles de *THBS1*, un componente de la matriz extracelular. Este resultado sugiere que en los pacientes con CRE, los monocitos EGR1⁺ podrían estar migrando al riñón y diferenciándose en macrófagos THBS1⁺, que contribuyen al daño vascular y la fibrosis característicos del tejido renal afectado por SRC mediante la liberación de citoquinas pro-inflamatorias.

Para confirmar esta hipótesis, se analizaron datos de transcriptómica espacial de tejido renal en 3 pacientes con CRE y 3 donantes sanos. Esta técnica permite la determinación de los patrones de expresión en un tejido concreto, manteniendo la localización espacial de estos. Los resultados mostraron que los macrófagos que expresan *THBS1* se localizan en zonas lesionadas, próximos a las células tubulares proximales dañadas, lo que refuerza la hipótesis de su participación activa en la fibrosis observada en el tejido renal afectado.

En relación con los pacientes con ES-EPI, los autores identificaron un enriquecimiento de linfocitos T CD8⁺ de memoria. En particular, de un subconjunto que expresa altos niveles de genes de la firma del interferón tipo II, así como de receptores de quimiocinas como *CXCR3* y *CCR5*, implicados en la migración de linfocitos T CD8⁺. Esto indica que este tipo celular podría potencialmente estar migrando hacia el tejido pulmonar y participando en el daño pulmonar presente en pacientes con ES-EPI mediante la cascada de señalización de *CXCR3*. Para confirmar esta migración, los au-

tores analizaron datos públicos de scRNA-seq de tejido pulmonar de pacientes con ES-EPI y donantes sanos, encontrando un subconjunto de linfocitos T CD8⁺ muy similar al presente en sangre periférica, que también expresa genes de la firma del interferón tipo II en el tejido pulmonar de pacientes con ES-EPI. Este hallazgo resalta la importancia de los linfocitos T CD8⁺ de memoria con alta expresión de IFN- γ y capacidad migratoria en la fisiopatología de la ES-EPI progresiva.

Comentarios

La importancia del sistema inmune en la patogénesis de la ES queda evidenciada en los estudios genéticos realizados en la enfermedad (Nat Commun 2019;10:4955), donde muchos de los loci asociados regulan genes clave para la respuesta inmunitaria. De esta forma, este estudio analiza los factores genéticos subyacentes a diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad, concluyendo que diferencias en el perfil de expresión génica de los pacientes influyen de forma significativa la predisposición o desarrollo de distintas manifestaciones clínicas.

Los avances recientes en scRNA-seq y transcriptómica espacial permiten una caracterización de alta resolución de los estados de células inmunes en tejidos afectados. Estas tecnologías son capaces de identificar firmas de expresión génica, proporcionando una visión más amplia de los mecanismos patogénicos involucrados en las diferentes manifestaciones de la enfermedad y facilitando la identificación de biomarcadores. En este trabajo, los autores proponen que las firmas moleculares en sangre periférica, un tejido muy accesible, reflejan los procesos patológicos que ocurren en los órganos diana afectados, lo que pone de manifiesto su potencial

utilidad como marcadores para el manejo de las diferentes manifestaciones clínicas de la ES.

Dado que actualmente no existen marcadores adecuados para monitorizar la progresión de la CRE, los monocitos EGR1⁺ surgen como potenciales biomarcadores en sangre para la detección y seguimiento de esta complicación. Además, el eje monocito-macrófago-lesión tubular se presenta como una posible diana terapéutica para la CRE. De forma análoga, las células T CD8⁺ periféricas, especialmente las que expresan genes del interferón tipo II y tiene alta capacidad migratoria, reflejan el grado de activación inmunitaria en el tejido pulmonar, lo cual podría ayudar a mejorar el seguimiento de la ES-EPI.

Estos hallazgos también contribuyen a explicar la eficacia limitada de los glucocorticoides en la ES-EPI, donde, además de un proceso inflamatorio, la fibrosis y la desregulación inmunitaria mediada por interferón juegan un papel fundamental. De esta forma, se subraya el potencial de terapias biológicas dirigidas, como los inhibidores de JAK o los antagonistas de receptores de quimiocinas, que actúan sobre el eje interferón-quimiocina. Futuros estudios deberían continuar evaluando estas estrategias, especialmente en pacientes que muestran una elevada expresión de genes de interferón que muestran escasa respuesta a los corticoides.

En conclusión, este estudio identifica alteraciones inmunológicas en sangre periférica asociadas a complicaciones de la ES como la CRE y la EPI, proporcionando resultados relevantes tanto desde el punto de vista biológico como clínico. No obstante, para poder aprovechar el potencial de estos resultados, es esencial validar estos hallazgos mediante estudios longitudinales e integrarlos con datos multi-ómicos para garantizar su aplicabilidad clínica.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

ESTRATEGIA T2T EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Sciascia S, Barilaro G, Radin M, et al. *Autoimmun Rev.* 2025 Jan 3;24(1):103690. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103690.

Los autores abordan la conveniencia y los beneficios potenciales de un enfoque de tratamiento de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) basado en objetivos, o estrategia T2T o treat-to-target, apoyada en la identificación de un objetivo terapéutico clínicamente relevante y la aplicación subsiguiente de un control estricto mediante visitas periódicas y ajustes en el tratamiento.

En este trabajo los autores exponen los inicios de esta estrategia en otras enfermedades autoinmunes, en particular en el lupus eritematoso sistémico (LES), y sugieren los principios que podrían apoyar esta práctica en los pacientes con SAF.

Comentarios

La estrategia T2T en las enfermedades articulares y sistémicas de base inmune se exploró inicialmente en el manejo de la artritis reumatoide. La conexión entre alcanzar un criterio de valoración predefinido y la mejora de los resultados funcionales y estructurales a largo plazo se demostró por primera vez en el estudio TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis) de 2003, en el que se utilizó

una definición específica de baja actividad de la enfermedad (DAS, disease activity score) y se requirieron ajustes en la terapia si no se alcanzaba el objetivo durante las evaluaciones mensuales.

La aplicación de una estrategia T2T presenta mayores dificultades en el lupus eritematoso sistémico (LES) debido a su complejidad y heterogeneidad, propias de una enfermedad sistémica. Durante la última década se han propuesto varias definiciones de remisión, siendo la más ampliamente aceptada la definición DORIS (Definition Of Remission In SLE), basada en un índice de actividad de la enfermedad clínica de LES (SLEDAI) = 0 y una evaluación global del médico (PGA) < 0,5 con un tratamiento inmunomodulador estable y corticoides a dosis bajas (prednisona $\leq$ 5 mg/día).

Entre los diferentes sistemas que pueden estar afectados en el LES, las recomendaciones actuales de la estrategia T2T se centran en la afectación renal, haciendo hincapié en la importancia del reconocimiento temprano de la nefritis lúpica (mediante marcadores como el aclaramiento de creatinina, el sedimento urinario, la proteinuria y los anticuerpos anti-C1q) y la indicación de mantener el tratamiento durante al menos tres años después de la terapia de inducción. Además de reducir la actividad de la enfermedad al mínimo, la prevención de brotes es crucial para la prevención del daño tisular.

Centrados en el síndrome antifosfolípido, la estrategia T2T puede ser menos adecuada debido principalmente a la variabilidad de la enfermedad, junto a la ausencia de un marcador claro de actividad, lo que dificulta la identificación de un único objetivo terapéutico eficaz en este síndrome. Sin embargo, la implementación T2T puede perseguir el objetivo de lograr un control óptimo de la enfermedad, prevenir la acumulación de daño y mejorar la calidad de vida del paciente. Se han debatido diferentes objetivos terapéuticos estratégicos para controlar la enfermedad eficazmente y aminorar el riesgo de complicaciones o recurrencias:

1. Niveles de anticuerpos antifosfolípidos (AAF): la triple positividad o los títulos persistentemente elevados de AAF se han correlacionado con un mayor riesgo de eventos trombóticos. Existe un estudio en marcha sobre belimumab y SAF que ayudará a comprender si la seroconversión de los AAF es un objetivo factible para optimizar el manejo de los pacientes con SAF (doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/qa2yb4).
2. Prevención de la recurrencia de la trombosis y tromboprofilaxis: la prevención de episodios trombóticos recurrentes podría considerarse un objetivo crucial y la tromboprofilaxis debe ajustarse en consecuencia.

3. Manejo de las manifestaciones no trombóticas: abarcan desde la astenia y las manifestaciones cutáneas leves hasta situaciones clínicas potencialmente mortales como la hemorragia alveolar difusa o el SAF catastrófico. El manejo eficaz de estos síntomas para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente puede abarcar desde el uso de esteroides y/o agentes inmunomoduladores y biológicos hasta programas educativos para reducir el impacto de síntomas sistémicos como la astenia.
4. Manejo del embarazo: en las mujeres con AAF o SAF que están embarazadas o con deseo genésico un objetivo adicional podría ser lograr una gestación a término sin complicaciones. Esto requiere un seguimiento cercano, un ajuste adecuado del tratamiento anticoagulante/antiagregante y la prevención de complicaciones relacionadas con el embarazo.
5. Ampliación de los objetivos terapéuticos mediante la incorporación de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2023: la reciente actualización de los criterios de clasificación del SAF introduce seis dominios clínicos para mejorar la clasificación de los pacientes. Estos dominios son: (1) macrovascular: tromboembolia venosa; (2) macrovascular: trombosis arterial; (3) microvascular: livedo racemosa, vasculopatía livedoide, nefropatía por AAF, hemorragia pulmonar, enfermedad miocárdica, hemorragia suprarrenal y microangiopatía trombótica; (4) SAF obstétrico; (5) afectación valvular cardíaca: incluye engrosamiento valvular o vegetaciones; y (6) hematología: trombocitopenia. Si bien las manifestaciones trombóticas y obstétricas se evalúan exhaustivamente ante la sospecha de SAF, un cribado sistemático de las manifestaciones anteriormente denominadas "no criterios" po-

dría mejorar la caracterización de los pacientes y ayudar a controlar la actividad de la enfermedad.

6. Reducción del daño orgánico: en particular de la insuficiencia renal y la cardiopatía valvular. El Índice de Daño para el SAF (DIAPS, Damage measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome, 10.1093/rheumatology/kead292) se diseñó para medir el daño acumulado en el SAF trombótico y consta de 37 ítems en 10 dominios específicos de cada órgano, y se ha correlacionado significativamente con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada mediante la escala EuroQol de 3 niveles y 5 dominios (EQ-5D-3L).
7. Mejora de la calidad de vida: mediante la paliación de los síntomas, la reducción del riesgo trombótico y la minimización del impacto del SAF en las actividades cotidianas. Sin embargo, hasta la fecha, la evaluación de la calidad de vida se basa principalmente en sistemas de puntuación utilizados en la población general o en enfermedades reumatológicas.
8. Sistemas de puntuación disponibles para la estratificación del riesgo en el SAF como herramientas para guiar la estrategia T2T: identificación de individuos con alto riesgo de eventos clínicos a fin de realizar una intervención temprana mediante estrategias preventivas y terapéuticas. Por ejemplo, la puntuación GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score, doi: 10.1093/rheumatology/keu307) incorpora factores de riesgo cardiovascular y perfiles de autoinmunidad en su evaluación del riesgo. Así, valores de GAPSS ≥ 11 se asocian a un mayor riesgo de recurrencia de trombosis. Pasar de un enfoque cualitativo a uno cuantitativo en la predicción del riesgo podría facilitar la implementación de objetivos específicos en el SAF.

Por otro lado, los autores plantean una adaptación de la estrategia T2T del LES al SAF, con las siguientes recomendaciones:

Recomendación 1. LES: El objetivo del tratamiento del LES debe ser la remisión de los síntomas sistémicos y las manifestaciones orgánicas, medido mediante un índice de actividad del lupus validado y/o mediante marcadores específicos de órganos. SAF: Superponible.

Recomendación 2. LES: La prevención de los brotes (especialmente los más graves) es un objetivo realista en el LES y debería ser un objetivo terapéutico. SAF: La prevención de la trombosis es un objetivo realista en el SAF y debería ser un objetivo terapéutico.

Recomendación 3. LES: No se recomienda intensificar el tratamiento en pacientes clínicamente asintomáticos basándose únicamente en una actividad serológica persistente. SAF: Las estrategias de trombopprofilaxis deben considerar tanto el perfil de AAF como la historia clínica previa, incluidos los factores de riesgo asociados.

Recomendación 4. LES: La prevención de la acumulación de daño debe ser un objetivo terapéutico sustancial en el LES. SAF: Superponible.

Recomendación 5. LES: Además de controlar la actividad de la enfermedad y prevenir el daño crónico o acumulado, se deben abordar los factores que influyen negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud, como la astenia, el dolor y la depresión. SAF: Superponible.

Recomendación 6. LES: Se recomienda el reconocimiento y tratamiento temprano de la afectación renal en pacientes con lupus. SAF: Se recomienda el reconocimiento temprano de la afectación de órganos (por ejemplo, corazón, SNC) en el SAF.

Recomendación 7. LES: En el caso de la nefritis lúpica, tras la terapia de inducción, se recomienda un tratamiento de mantenimiento inmunomodulador de al menos tres años para optimizar los resultados. SAF: Si no está contraindicada, la afectación renal en el SAF debe confirmarse mediante biopsia renal.

Recomendación 8. LES: El tratamiento de mantenimiento del lupus debe orientarse a la dosis más baja de glucocorticoides necesaria para controlar la enfermedad y, si es posible, los glucocorticoides deben retirarse. SAF: Para aquellas manifestaciones relacionadas con la presencia de AAF que requieren el uso de glucocorticoides, el tratamiento de mantenimiento debe basarse en la dosis más baja necesaria y, cuando sea posible, deben retirarse.

Recomendación 9. LES: La prevención y el tratamiento de la morbilidad relacionada con el síndrome antifosfolípido debe ser un objetivo terapéutico en el LES. SAF: Cuando se asocia a otra enfermedad del tejido conectivo (ETC), incluido el LES, la optimización del tratamiento de la ETC debe ser un objetivo terapéutico en el SAF.

Recomendación 10. LES: Independientemente del uso de otros tratamientos, se debe considerar formalmente el uso de antipalúdicos. SAF: Se debe considerar el uso de antipalúdicos en casos seleccionados (p. ej., morbilidad recurrente del embarazo).

Recomendación 11. LES: Se deben considerar terapias complementarias a la inmunomodulación para controlar la comorbilidad en pacientes con LES. SAF: Se deben considerar terapias relevantes complementarias a la anticoagulación (p. ej., estatinas) para controlar la comorbilidad en pacientes con SAF.

La aplicación de una estrategia T2T parece menos factible en el SAF que en otras enfermedades autoinmunes. Esto se explicaría principalmente por la presentación clínica proteiforme de la enfermedad junto con la falta de una herramienta definitiva (biomarcadores o un sistema de puntuación) para evaluar su actividad, lo que hace complejo reconocer un objetivo terapéutico singular y eficaz para los pacientes con SAF. No obstante, la conceptualización de estrategias T2T debe considerarse un objetivo perseguible en el tratamiento del síndrome con el fin de lograr un control óptimo (incluida la reducción del riesgo de recidiva), disminuir el daño orgánico acumulado y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. ¿TAMBIÉN EN LA TROMBOSIS ARTERIAL?

Elsebaie M AT, Wickham Z, DeBragga S et al. Res Pract Thromb Haemost. 2025 Apr 17;9(4):102856. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102856. eCollection 2025 May.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han convertido en el tratamiento de primera línea de diversas enfermedades trombóticas, pero su uso en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) sigue siendo controvertido. Comentamos un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico cuyo objetivo ha sido explorar el patrón de uso en vida real de ACOD en pacientes con SAF y comparar su eficacia y seguridad frente a la warfarina (W).

Se incluyeron pacientes con SAF de edad ≥ 18 años que presentaron un episodio de trombosis entre 2012 y 2018 y que iniciaron tratamiento con un ACOD (rivaroxabán,

dabigatrán, apixabán o edoxabán) o con warfarina (W). Se incluyó a un total de 152 pacientes. La localización vascular inicial más frecuente fue la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores, seguida de la embolia pulmonar y el ictus/accidente isquémico transitorio. Setenta y siete pacientes iniciaron tratamiento con warfarina (50,6 %) frente a 75 pacientes (49,4%) que iniciaron un ACOD tras un primer evento trombótico. Veinticuatro pacientes (16%) tenían triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin diferencias entre los dos grupos, mientras la positividad de $\alpha 2$ GPI fue más prevalente en el grupo W. Los pacientes tratados con W habían presentado de modo más frecuente y significativo trombosis venosa cerebral, microangiopatía trombótica, SAF secundario, hipertensión y/o enfermedad renal crónica.

Las variables clínicas analizadas fueron trombosis recurrente, hemorragia clínicamente relevante y una combinación de trombosis y hemorragia (beneficio clínico neto). Se registraron 35 eventos trombóticos (17 con warfarina y 18 con ACOD, 10 trombosis arteriales y 25 venosas) y 29 episodios hemorrágicos (19 con warfarina y 10 con ACOD).

La clase de anticoagulación (ACOD vs W) no influyó en el riesgo de trombosis recurrente (HR, 0,91; IC del 95%, 0,46-1,79) ni en el beneficio clínico neto (HR, 0,81; IC del 95%, 0,46-1,43). Por el contrario, los ACOD se asociaron con una reducción del 57% en el riesgo de sangrado clínicamente relevante (HR, 0,43; IC del 95%, 0,20-0,95). El riesgo de trombosis venosa o arterial recurrente fue comparable entre las cohortes ACOD y W.

Los autores concluyen que este estudio sugiere la existencia de una eficacia comparable y una mayor seguridad de los ACOD frente a la W, a pesar de lo cual recomiendan precaución en la indicación de ACOD en pacientes con SAF con triple positividad de AAF o con antecedentes de trombosis arterial.

Comentarios

Los metanálisis han destacado de modo uniforme y constante que los pacientes con SAF tienen un mayor riesgo de recurrencia vascular en forma de trombosis arterial cuando se tratan con ACOD en comparación con warfarina (W) (o antivitamina K, AVK). Si mencionamos algunos estudios pivotaes, el ensayo de rivaroxabán en pacientes con síndrome antifosfolípido (TRAPS, doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), cuyo objetivo era estudiar pacientes con SAF de alto riesgo, se interrumpió prematuramente después de que un análisis intermedio mostrara un exceso de eventos arteriales en el grupo de rivaroxabán en comparación con el grupo de AVK. En el caso de apixabán también se observó un riesgo excesivo de ictus en pacientes con SAF tratados con este ACOD (doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005808). Estos trabajos y otros ensayos clínicos y metanálisis han sido la base de las vigentes recomendaciones EULAR, que desaconsejan el uso de ACOD en pacientes con SAF y trombosis arterial o que presentan triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213).

En el estudio multicéntrico retrospectivo que presentamos, sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de trombosis recurrente durante los períodos en los que los pacientes fueron tratados con ACOD frente a warfarina, destacando los autores que el SAF abarca un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes riesgos de trombosis. En este sentido, todos los pacientes incluidos en el ensayo TRAPS (rivaroxabán en SAF) tenían un perfil serológico de alto riesgo (todos tenían triple positividad de AAF), mientras en el estudio que presentamos sólo el 15% de los pacientes eran triples positivos, lo que podría explicar la discrepancia en el riesgo de eventos arteriales entre ambos estudios. Por el contrario, en el ensa-

yo rivaroxabán en SAF (RAPS, doi: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5), ninguno de los pacientes con SAF que recibieron rivaroxabán experimentó eventos trombóticos arteriales. Este estudio seleccionó de modo intencionado a pacientes con SAF con un perfil serológico de riesgo bajo-moderado, de modo que solo el 12% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y el 20% en el grupo de warfarina tenían triple positividad de AAF.

Por último, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue significativamente menor en los pacientes tratados con ACOD que en los tratados con warfarina.

Aunque este estudio tiene limitaciones (diseño retrospectivo, número de pacientes incluidos y de eventos resultantes), representa un análisis de siete años de utilización de anticoagulantes orales en vida real, que sirve, además, para plantear variables difíciles de controlar para la adecuada indicación del tipo de anticoagulante. Por ejemplo, no debe subestimarse la importancia de involucrar a los pacientes con SAF en la toma de decisiones sobre esta elección. Por otro lado, cuando de riesgo de recurrencia arterial se trata, el sistema de puntuación GAPSS podría ser de necesaria inclusión en la valoración del riesgo de recurrencia al contener entre sus variables la existencia de dislipemia y de hipertensión arterial. Sin embargo, mientras los anticuerpos anticardiolipinas, antibeta-2 GP1 y anticoagulante lúpico se valoran de rutina en la mayoría de los laboratorios, la determinación de los anticuerpos antifosfatidilserina-protrombina sólo se realiza en centros especializados. Por último, en la valoración del riesgo de recurrencia en el contexto de un ensayo clínico podría incluirse el cálculo del daño orgánico acumulado mediante el sistema de puntuación DIAPS (Damage measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome; doi:10.1093/rheumatology/kead292), donde un valor ≥ 3 se ha asociado a un mayor riesgo de presentar episodios trombóticos.

En otro sentido, cabe preguntarse si la optimización farmacológica del paciente en tratamiento con un ACOD puede reducir el riesgo de recurrencia trombótica arterial en el paciente con SAF de alto riesgo serológico y/o que ha tenido un primer episodio trombótico arterial. Para contestar esta cuestión, un reciente metanálisis ha señalado que el aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con ACOD se reduce mediante el uso concomitante de un antiagregante (doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152741). Finalmente, y en la misma línea de estrategia de optimización farmacológica, en este caso mediante un aumento de dosis del ACOD, existe un estudio actualmente en marcha sobre prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral con rivaroxabán en pacientes con SAF que han tenido un ictus previo (estudio RISAPS, doi: 10.1016/j.rpth.2024.102468) que compara rivaroxabán en dosis elevadas (15 mg dos veces al día) frente a warfarina (con un rango objetivo de INR de 3-4).

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. NUEVO CRITERIO CLASIFICATORIO DE UNA MANIFESTACIÓN ENIGMÁTICA Y GRAVE

Ruffatti A, Tonello M, Favaro M et al. Semin Arthritis Rheum. 2025 Jun; 72:152697. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152697.

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se considera en la actualidad en el dominio 3 microvascular de los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF) ACR/EULAR 2023. En este trabajo se analizan los factores de riesgo de HAD y la comorbilidad de esta asociación SAF-HAD. Es un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 197 pacientes (142 mu-

jeros) con SAF (criterios de Sidney), todos con al menos un episodio trombótico, con morbilidad obstétrica en 30 pacientes (21% de las mujeres), seguidos en el período 1991-2023. Ocho (4%) de estos pacientes (cinco hombres y tres mujeres) presentaron uno o más episodios de HAD -el resto de pacientes se consideró grupo control-, cuyo diagnóstico se basó en la clínica (enfermedad aguda con disnea, tos, insuficiencia respiratoria, anemia, hemoptisis, fiebre), la presencia de infiltrados pulmonares transitorios en las radiografías del tórax, una apariencia de vidrio deslustrado que cambiaba rápidamente en la tomografía computarizada y una respuesta favorable al tratamiento con esteroides a dosis altas administrados en la fase aguda. El diagnóstico de HAD se confirmó en seis de ellos (75 %) mediante broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), que mostró hemorragia y/o macrófagos cargados con hemosiderina (> 20%); en un caso se obtuvo una biopsia pulmonar abierta que reveló capilaritis y trombosis de vasos de pequeño calibre.

Al analizar los resultados se observó en el grupo HAD una mayor prevalencia de hombres, de afectación microvascular (6, 75% vs. 66, 35%) y de asociación clínica micro/macrovacular, así como de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (100% vs. 77%). La positividad triple de AAF (7/7, 100% vs. 129, 63%) y la microangiopatía trombótica (6, 75% vs. 66, 35%) también fueron más frecuentes (sin significación estadística). En relación con la comorbilidad, las valvulopatías izquierdas (4, 50% vs. 28, 15%), la insuficiencia cardíaca izquierda (2, 25% vs. 7, 4%) y la anemia hemolítica (2, 25% vs. 6, 3%) fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con HAD asociada a SAF. El intervalo entre el diagnóstico de SAF y el primer episodio de HAD varió entre uno y 180 meses (media 93). La mayoría de los pacientes (75 %) presentó un núme-

ro variable de episodios recurrentes de HAD, que oscilaron entre 2 y 15 (media 7); el intervalo entre un episodio y el siguiente varió entre 1 y 24 meses (media 4). En el análisis de regresión, la existencia de diversos perfiles de afectación vascular en el mismo paciente, la valvulopatía izquierda y la anemia hemolítica fueron factores de riesgo independientes de la HAD. La mortalidad fue superior en el grupo HAD (2, 25% vs. 9, 5%, $p = 0.066$). Los autores revisaron veinticuatro estudios (uno de casos y controles, tres series de casos y 20 informes de casos) con un total de 55 pacientes con HAD asociada a SAF y señalaron que las características clínicas y de laboratorio y la comorbilidad fueron similares, con excepción de la anemia hemolítica, que fue significativamente menos frecuente en los pacientes con HAD de la revisión bibliográfica.

Comentarios

Los autores reseñan que se trata del primer estudio observacional centrado en los factores de riesgo y desencadenantes de la HAD en pacientes con SAF. Describen que los pacientes con HAD son preferentemente hombres con formas graves de SAF caracterizadas por el desarrollo en el tiempo de diferentes tipos de afectación vascular y con presencia de títulos elevados de AAF, en comparación con los controles.

Uno de los hallazgos más relevantes del estudio se refiere a la comorbilidad, donde la valvulopatía izquierda, la insuficiencia cardíaca izquierda y la anemia hemolítica fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con HAD respecto a la población control. Los autores especulan con el hecho de que estas situaciones podrían ser responsables del daño endotelial de los vasos pulmonares de pequeño calibre. Las enfermedades valvulares del lado izquierdo del corazón podrían causar daño por congestión y estasis sanguínea, mientras que la anemia hemolítica, mediante la producción de hemoglobina libre, que

absorbe rápidamente el óxido nítrico limitando su biodisponibilidad, provocaría por este mecanismo disfunción endotelial. En este aspecto, la capilaritis y/o la microtrombosis podrían considerarse tanto la causa de la HAD como de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En el SAF, la HAP podría estar incluida en alguno de los siguientes grupos: grupo 1 = HAP asociada a conectivopatía, grupo 2 = cardiopatía izquierda, grupo 4 = enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, o grupo 5 = enfermedad hematológica (doi: 10.1183/13993003.01324-2024).

Los autores del estudio subrayan que estos hallazgos pueden ayudar a identificar a los pacientes con SAF con riesgo de desarrollar HAD y que podrían beneficiarse de tratamientos prescritos de forma temprana o de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas que podrían mejorar el pronóstico de una de las complicaciones más graves del SAF.

De interés puede resultar reseñar algunas de las evidencias que sobre la HAD en el SAF vienen reflejadas en una exhaustiva revisión (Clinical Insights into Diffuse Alveolar Hemorrhage in Antiphospholipid Syndrome. doi: 10.1007/s11926-019-0852-7), que pasaremos a comentar.

La HDA en el SAF es poco frecuente (2%), siendo más prevalente en el SAF catastrófico (10%). Sin embargo, la frecuencia podría ser mayor si se tiene en cuenta que los hallazgos clínicos y de imagen son inespecíficos, la hemoptisis no es constante y además no siempre se lleva a cabo una broncoscopia si la sospecha clínica es de baja probabilidad.

La característica distintiva de la HAD es la lesión de la microcirculación pulmonar: capilares, arteriolas y vénulas que recubren los alvéolos; con diversas descripciones histológicas principales, no específicas del SAF: capilaritis pulmonar (32%), microangiopatía trombótica (6%), afectación mixta (17%) y hemorragia alveolar “blanda” no asociada a los anteriores hallazgos vasculares (45%).

La capilaritis pulmonar se sugiere que está mediada por anticuerpos, que conducirían a la activación de las células endoteliales y a una regulación positiva de las moléculas de adhesión. La trombosis microvascular in situ, por otro lado, puede generar hemorragia alveolar. Además, la activación de la mTOR quinasa por los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) podría conducir a la proliferación endotelial y la consecuente vasculopatía, mejor descrita en la nefropatía asociada a AAF. La activación del complemento no parece contribuir de modo sustancial a la trombosis mediada por AAF.

Tiene un interés particular en la HAD del paciente con SAF la existencia o no de una valvulopatía (endocarditis de Libman Sacks), que puede ser la causa de la HAD. En este particular, la insuficiencia cardíaca y la valvulopatía mitral son las causas cardíacas más comunes de HAD de modo global, y su existencia debe ser considerada en el paciente con SAF. En el caso de una cardiopatía o de enfermedad valvular, la HAD se debe a hipertensión venosa pulmonar, que provoca una insuficiencia por estrés de los capilares pulmonares.

Los pacientes con HAD presentan hipoxemia, hemoptisis, dolor torácico pleurítico y/o tos. La disnea es el síntoma más común y puede haber fiebre. La gravedad varía desde alteraciones radiológicas asintomáticas hasta insuficiencia respiratoria. La hemoptisis puede estar inicialmente ausente en un tercio de los pacientes, debido a que la capacidad alveolar puede contener una cantidad significativa de sangre en las vías respiratorias distales. Puede desarrollarse síndrome de distrés respiratorio agudo. Los episodios de sangrado recurrente pueden provocar fibrosis intersticial de leve a moderada y enfermedad pulmonar restrictiva. Aunque la hipertensión pulmonar en el SAF se debe principalmente a tromboembolia pulmonar crónica y vasculopatía, la HAD sin enfermedad embólica también puede provocar hipertensión pulmonar.

Los hallazgos de laboratorio suelen mostrar anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva. Las técnicas de imagen pueden mostrar opacidades alveolares difusas o irregulares. Clásicamente, se observan opacidades bilaterales en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada del tórax.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) se realiza en pacientes con SAF que presentan insuficiencia respiratoria, disnea o infiltrados pulmonares para diagnosticar o descartar HAD e infección. La persistencia y el aumento de la hemorragia en tres alícuotas secuenciales de LBA respaldan el diagnóstico de HAD. La citología del LBA muestra un predominio neutrófilo y un número elevado (superior al 20 %) de macrófagos cargados de hemosiderina. La biopsia se realiza de modo infrecuente, con los hallazgos que se han señalado previamente.

En el manejo de la HAD en el SAF, además de las medidas de soporte, los pacientes reciben tratamiento con esteroides en dosis altas para inducir la remisión durante la fase aguda de la hemorragia. Los anticoagulantes deben suspenderse durante el episodio hemorrágico inicial y reintroducirse con precaución de acuerdo a la estabilidad clínica. Muchos pacientes requieren un fármaco ahorrador de esteroides para lograr la remisión. Se han utilizado ciclofosfamida, rituximab, micofenolato de mofetilo, azatioprina, plasmáféresis e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).

Finalmente, los autores de esta revisión analizan 91 pacientes con HAD asociada a SAF recogidos de la literatura, el 62% hombres, con una edad media de 48 años. Se señala una elevada frecuencia de enfermedad valvular mitral, hipertensión arterial pulmonar, livedo reticularis/racemosa, úlceras cutáneas, morbilidad obstétrica y afectación del SNC. La mayoría de los pacientes en tratamiento anticoagulante tenían un INR en rango o bien infraterapéutico. Se realizó biopsia pulmonar

en 31 pacientes: en el 45% de los casos se observó hemorragia “blanda” sin microtrombosis ni capilaritis.

Tras el tratamiento con corticoides, asociados o no a inmunomoduladores, la remisión se alcanzó en un 65% de los pacientes. Los regímenes basados en ciclofosfamida o rituximab alcanzaron las tasas de remisión más altas (aproximadamente el 50%). Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) y la plasmáféresis, junto con otros agentes inmunosupresores, mostraron respuestas terapéuticas de un 30%, mientras que el uso de micofenolato de mofetilo y azatioprina conllevó tasas de remisión más bajas (15%). La recurrencia de la HAD tuvo lugar en un 55% de los pacientes. La mortalidad fue del 21%.

Para finalizar, algunas reflexiones (personales) para una “agenda por resolver”. El diagnóstico de HAD no suele conllevar dificultad cuando la clínica, la imagen y el lavado broncoalveolar son congruentes con la sospecha clínica. Sin embargo, la etiología y el sustrato histopatológico podrían constituir dilemas o enigmas a los que hace referencia el título de esta revisión. La razón principal podría subyacer en la elevada proporción de pacientes con HAD asociada a SAF que de modo concurrente presentan una cardiopatía valvular izquierda o una insuficiencia cardíaca. La escasa realización (o indicación) de biopsia pulmonar no facilita resolver este dilema. Como resultado de lo hasta aquí expuesto se podrían plantar las siguientes preguntas:

1. En ausencia de sustrato histológico (biopsia) en un paciente con HAD, SAF y cardiopatía valvular ¿podemos afirmar que estamos ante una HAD por hemorragia “blanda” debida a cardiopatía o se trata de una HAD por capilaritis y/o microtrombosis relacionada con la actividad de los anticuerpos antifosfolípidos?
2. ¿Qué beneficio se puede obtener del tratamiento esteroideo e inmunomodulador cuando la HAD del paciente con SAF podría deberse a una cardiopatía?

3. ¿Una evolución favorable de la hemorragia alveolar en el paciente tratado con esteroides implica necesariamente que el mecanismo de esta es inmunológico, relacionado con la actividad de los AAF, o que la respuesta ha sido por (y no con) el tratamiento esteroideo?
4. ¿Puede ensayarse el tratamiento diurético en el paciente cardiopata con HAD y SAF y diferir el tratamiento esteroideo cuando la situación clínica lo permite? En todo caso, ¿podría ser adecuado un manejo farmacológico de “espectro ampliado”, esto es, basado en la combinación de esteroides y diuréticos?
5. ¿La recurrencia de la HAD en el paciente con SAF tratado con inmunomodulación indicaría ineficacia del tratamiento o

la existencia (coexistencia) de otros potenciales mecanismos desencadenantes -cardiopatía, infección respiratoria, fármacos, otros-?

6. En el paciente con HAD y endocarditis de Libman Sacks y triple positividad de AAF, ¿un episodio aislado de HAD o por el contrario la recurrencia de la hemorragia alveolar pueden indicar o sugerir (o no) la conveniencia de la sustitución protésica valvular?
7. La HAD está incluida en el dominio 3 de los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2023, junto a otras manifestaciones microvasculares como la hemorragia adrenal (HA). La HA se atribuye a trombosis de venas adrenales, mientras el SAF catastrófico es un ejemplo de microangiopatía trombótica sistémica, y en es-

tas dos situaciones la anticoagulación constituye un pilar del tratamiento. Por otro lado, como ya se ha mencionado, no es infrecuente que la HAD se presente en pacientes anticoagulados con AVK que muestran un INR adecuado o en rango infraterapéutico. ¿Podría estar indicada la anticoagulación en pacientes con HAD no amenazante e INR < 2 al diagnóstico? Considerando que en tal caso deberíamos tener previamente una evidencia histopatológica de microangiopatía trombótica, ¿deberíamos promover la realización de un mayor número de biopsias pulmonares para optimizar la estrategia terapéutica del paciente con hemorragia alveolar difusa asociada a síndrome antifosfolípido?

DERMATOLOGÍA



David
Moyano
Bueno



Francisco
De la Torre
Gomar



Ricardo
Ruiz
Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

UN NUEVO TRATAMIENTO PARA LA DERMATOMIOSITIS REFRACTARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ANIFROLUMAB Y DERMATOMIOSITIS

Srivatsa A, Rehman W, Rehman R, et al. J Am Acad Dermatol. 2025 Apr 12:S0190-9622(25)00616-4. doi: 10.1016/j.jaad.2025.04.025

Este artículo revisa sistemáticamente la evidencia disponible sobre el uso de anifrolumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor del interferón tipo I, en

pacientes con dermatomiositis refractaria. Se identificaron 12 casos clínicos y series de casos que reportaban resultados con anifrolumab en pacientes que no respondían a tratamientos convencionales como corticoides, inmunosupresores o inmunoglobulinas intravenosas. En la mayoría de los casos, anifrolumab logró una mejora clínica significativa en las manifestaciones cutáneas y musculares, con buena tolerancia. La respuesta terapéutica fue especialmente prometedora en casos con firma de interferón elevada y enfermedad asociada a anticuerpos anti-MDA5.

Comentarios

Este trabajo resulta clave en el contexto de los tratamientos emergentes para enfermedades autoinmunes refractarias. Anifrolumab, ya aprobado para lupus eritematoso sistémico, aparece como una alternativa válida y segura en pacientes con dermatomiositis resistentes a terapias estándar. Es un artículo relevante para dermatólogos clínicos, reumatólogos e internistas que enfrentan casos complejos, especialmente en pacientes con afectación pulmonar o riesgo vital.

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FÁRMACOS EN LA INFANCIA: REVISIÓN BASADA EN CASOS

Kaya Akca U, Sener S, Batu ED, et al.
Lupus. 2024 Jun;33 (7):737-748. doi:
10.1177/09612033241245078

Este artículo presenta una revisión exhaustiva de los casos pediátricos de lupus inducido por fármacos (DILE, por sus siglas en inglés). Analiza 30 casos reportados en la literatura, donde los principales medicamentos implicados fueron agentes antiepilépticos, anti-TNF, antihipertensivos y antimicrobianos. El cuadro clínico fue predominantemente cutáneo y articular, con positividad frecuente de ANA y anticuerpos antihistona. El diagnóstico temprano y la retirada del fármaco fueron determinantes para la recuperación, sin evolución a lupus eritematoso sistémico en la mayoría de los casos.

Comentarios

Este artículo es especialmente útil por centrarse en una población poco representada: los niños. Resalta la importancia de considerar el DILE en pacientes pediátricos con síntomas compatibles tras la introducción de nuevos tratamientos. Además, ofrece un enfoque práctico para el diagnóstico diferencial con LES, lo que resulta muy valioso para dermatólogos pediátricos, reumatólogos y médicos generales.

DIRIGIENDO LA VÍA UBIQUITINA-PROTEASOMA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Mok CC. Expert Rev Clin Immunol.
2025 May;21(5):531-542. doi:
10.1080/1744666X.2025.2497845

Este artículo revisa el papel emergente del sistema ubiquitina-proteasoma (UPP) en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico (LES) y las posibilidades terapéu-

ticas que ofrece. La UPP regula la degradación de proteínas intracelulares, incluidas muchas implicadas en la respuesta inmune. Alteraciones en esta vía pueden aumentar la activación de células B, la presentación de antígenos y la producción de citoquinas. Se destacan estudios experimentales y ensayos clínicos tempranos con inhibidores del proteasoma (como bortezomib) en pacientes con LES refractario, mostrando reducción en autoanticuerpos, mejoría clínica y disminución de la actividad lúpica.

Comentarios

Este artículo representa una de las líneas de investigación más innovadoras en lupus sistémico. Introduce un mecanismo patogénico poco explorado hasta ahora, con implicaciones terapéuticas importantes. La posibilidad de bloquear la vía del proteasoma para controlar la autoinmunidad abre la puerta a tratamientos más dirigidos y menos tóxicos. Es de lectura obligada para especialistas implicados en el tratamiento de lupus complejo y refractario.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio
Sánchez
Román ¹



Francisco J.
García
Hernández ^{1,2}



Rocío
González
León ^{1,2}

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

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 ¿TAMBIEN PROTEGEN DEL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN DIABÉTICOS?

Albulushi A, El-Sharnouby K, Soror Ket al. Am Heart J Plus. 2025;55: 100555.

Partiendo de la base de que la hipertensión pulmonar (HP) es una complicación emergente y poco reconocida de la diabetes mellitus, relacionada con un aumento de su morbilidad cardiopulmonar y en cuya compleja patogenia contribuyen la resistencia a la insulina,

la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la remodelación vascular pulmonar, los autores realizan una revisión sistemática encaminada a valorar el papel emergente que podrían tener los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RAs) en la mitigación del riesgo de HP entre los pacientes diabéticos. Analizan, para ello, los datos de estudios preclínicos y clínicos, incluidas cohortes observacionales a gran escala, que investigaron los efectos de los GLP-1RAs en la vasculatura pulmonar y su hemodinámica.

En el artículo, muy bien estructurado, comentan en primer lugar que las terapias convencionales para la HP se dirigen principalmente a la vasodilatación y al tratamiento de los síntomas, pero ha surgido un creciente interés en las terapias metabólicas modificadoras de la enfermedad que abordan los factores fisiopatológicos implicados en su desarrollo. Entre estos, los distintos GLP-1RAs han demostrado beneficios cardiovasculares, que sintetizan en la figura 1 a) Efectos pleiotrópicos que van más allá de la reducción de la glucosa, como son sus propiedades antiinflamatorias (incremento de biodisponibilidad de NO, reducción de liberación de citocinas proinflamatorias e inhibición de la proliferación del músculo liso); b) Mejoría de la resistencia a la insulina con reducción del estrés metabólico y de la acumulación de lípidos en el tejido vascular; c) Modulación del remodelado vascular a través de la supresión del eje Drp1/NOX y las vías relacionadas con la autofagia (Atg-5/Atg-7/Beclin-1), limitando así la fibrosis, la degeneración estructural y la hipertrofia ventricular derecha con la subsiguiente mejora de la hemodinámica pulmonar; d) Reducción de peso y des-

carga cardiopulmonar: la obesidad contribuye a la HP a través de la inflamación sistémica y el aumento de la carga cardiopulmonar.

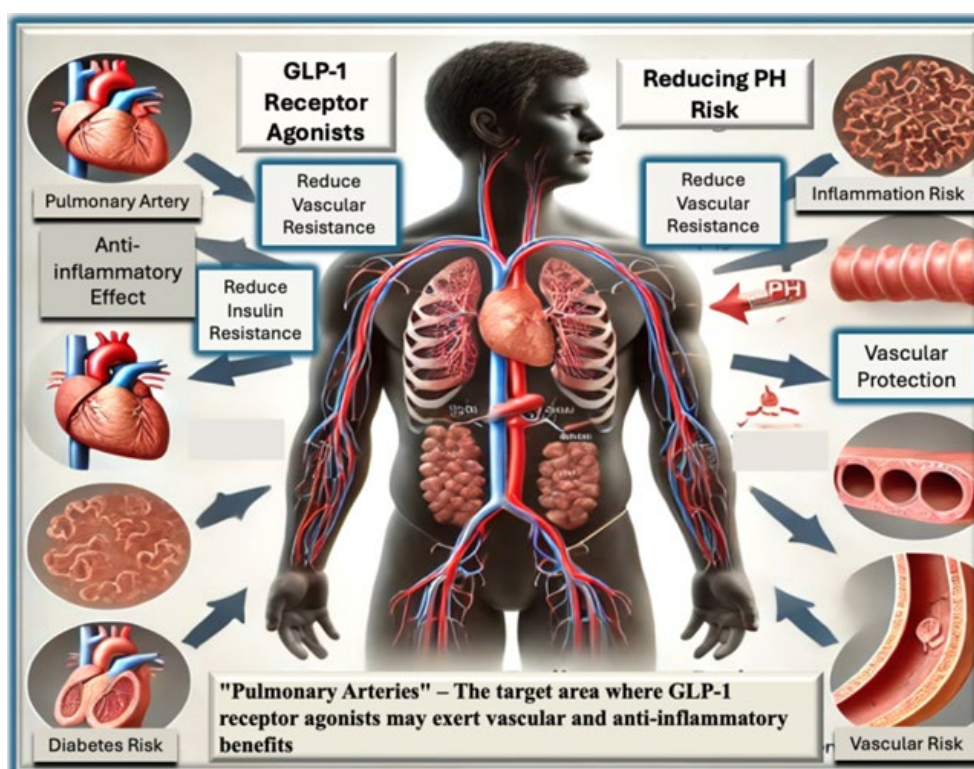
En segundo lugar, aportan un análisis de las evidencias clínicas, aportadas a partir de estudios observacionales, metanálisis y ensayos en humanos, relacionadas con reducción de factores de riesgo de HP. Un matiz interesante que mencionan, es que más, allá de la hemodinámica, la combinación de GLP-1RAs con otros agentes cardiometabólicos, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), parece prometedora ya que se ha informado que la terapia dual produjo una menor incidencia de HP, lesión renal aguda y mortalidad cardiovascular, lo que sugiere posibles beneficios sinérgicos en poblaciones diabéticas con alto riesgo cardiopulmonar.

Comentarios

El resultado de este estudio, en síntesis, es que los GLP-1RAs exhiben propiedades que determinan mejoras sobre la presión de la arteria pulmonar. Un hecho que no mencionan, aunque se sobreentiende, es que se ha comprobado la presencia de receptores para GLP1 concretamente

en las células endoteliales pulmonares, lo que refuerza su papel sugerido en el control de la HP. Sus efectos pleiotrópicos, que incluyen beneficios antiinflamatorios, protectores endoteliales, metabólicos y hemodinámicos, los posicionan como agentes prometedores para abordar la compleja fisiopatología de la HP más allá del control de la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo. Sin embargo, nuestro conocimiento actual en este terreno se basa fundamentalmente en datos observacionales que deberán ser confirmados por estudios con diseño específico. En el trabajo que comentamos sólo se alude al empleo de estos agentes en la HP de pacientes diabéticos, pero no se menciona su posible utilidad en los no diabéticos con HP. Aunque hay evidencias indirectas, clínicas y experimentales, de sus posibles beneficios en estos últimos (incluso en pacientes con HP de los grupos 2 y 3, no solo en HP idiopática), no existen aún trabajos específicos que lo confirmen. Esperemos que pronto se pongan en marcha.

El trabajo, cuya lectura detenida es muy recomendable, es de libre acceso en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12162050/#s0005>



MÁS ACERCA DE MICROBIOTA INTESTINAL E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Yang J, Liu J, Gu H et al. Microbiol Res 2025; 299:128245.

Nos interesamos de nuevo en la revisión de trabajos orientados hacia la importancia de la microbiota (como hicimos en el número anterior de “Cuadernos...”). Cada vez hay más evidencias acerca de la consideración del tracto intestinal como un órgano clave en la homeostasis sistémica, con funciones que trascienden la absorción de nutrientes y que actúa como un sistema neuroinmunoendocrino complejo que es clave en la regulación metabólica, inmunológica y hormonal del organismo y, como apuntan los autores de este trabajo, cada vez hay más pruebas que han subrayado la importancia del “eje intestino-pulmón” en el desarrollo de diferentes enfermedades (de las que hacen un breve repaso) incluidas las respiratorias y cardiovasculares. En particular, se han observado cambios significativos en la microbiota intestinal, incluida la alteración de la composición y la función microbiana, en los pacientes con hipertensión pulmonar (HP). En concreto, en los metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, el N-óxido de trimetilamina, los ácidos biliares y el triptófano, que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la HP. La identificación de bacterias y metabolitos clave, junto con los recientes avances en tecnologías dirigidas a la microbiota intestinal e inhibidores/agonistas sobre sus vías metabólicas (aspectos que en este trabajo se valoran exhaustivamente), posee un importante potencial para desarrollar estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas para la HP. Las nuevas líneas de investigación incluyen el análisis metagenómico de virus y hongos, los modelos de predicción asistidos por inteligencia artificial, los nuevos metabolitos y sus enzimas asociadas, las interacciones entre fármacos y microbiota,

los antibióticos selectivos (cuyos mecanismos de acción analizan detenidamente, utilizados aisladamente o en combinaciones muy precisas), la composición y posible complementación de la dieta y, muy especialmente, el trasplante avanzado de microbiota en sus distintas modalidades (mencionando detenidamente las técnicas previas de descontaminación selectiva).

Comentarios

El trabajo comentado realiza una completísima puesta al día de todos los aspectos relacionados con la interdependencia “intestino-pulmón”. Se centra fundamentalmente en el papel de la microbiota y sintetiza la evidencia clínica y experimental que la relaciona con la HP destacando su interacción como una vía prometedora para futuras investigaciones y aplicaciones traslacionales, analizando las posibilidades de actuación terapéutica para desplazar las alteraciones de su equilibrio hacia terrenos favorables. La cantidad y calidad de la información que aporta este trabajo es tan extensa y difícil de resumir aquí que aconsejamos una lectura cuidadosa del original.

SOSPECHA ECOCARDIOGRÁFICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET

Ekici M, Sari A, Armağan B, et al. Orphanet J Rare Dis 2025; 20:299.

No es necesario aclarar (tras consultar el nombre de los autores) que el estudio está realizado en población turca (la propia de Hulusi Behçet, “padre” de la enfermedad) por investigadores de distintos departamentos universitarios de Ankara (Turquía). Su finalidad es investigar y profundizar en el conocimiento sobre la progresión funcional y de la ecocardiografía transtorácica (ETT), a largo plazo, en pacientes con enfermedad de Behçet (EB) e hipertensión pulmonar (HP).

Inician su trabajo revisando la bibliografía existente acerca de la frecuencia comunicada de HP en estos pacientes (la sitúan en un amplísimo rango de 9 a 65 % cuando se valora por ETT) y sobre las distintas variantes de HP observadas en ellos. En general existe acuerdo en que las manifestaciones vasculares pulmonares predominantes en EB son los aneurismas y las trombosis de la arteria pulmonar, alteraciones que pueden verse complicadas por HP, además de que todos los demás grupos de HP también pueden observarse en el curso de EB. En cuanto a sus propios datos (previos a este estudio) los autores comunican una frecuencia de HP del 11% en pacientes con EB, que ascendía a 40 % en los que sufrían afectación de la arteria pulmonar (AAP).

El estudio que comentamos incluyó a 17 pacientes con EB más HP, detectada mediante ETT: 9 pacientes del Grupo II (uno presentó HP tanto del grupo II como del grupo V); 1 paciente del Grupo III; 4 pacientes del grupo IV; en los 3 restantes no se pudo determinar el Grupo de HP; ninguno de los pacientes pertenecía al grupo I. Otros 6 pacientes tenían AAP, pero sin HP. La HP se definió como una presión arterial pulmonar sistólica estimada (PAPs) ≥ 40 mmHg, calculada mediante la ecuación simplificada de Bernoulli. Solo se realizó cateterismo cardíaco derecho (CCD) en dos pacientes sometidos, durante el mismo, a endarterectomía pulmonar.

Para valorar la evolución a largo plazo, contactaron telefónicamente a los 23 pacientes, y 13 de los 17 con HP, acudieron a la clínica para una reevaluación, donde se les realizó una nueva ETT. Después de 5 años, todos los pacientes estaban vivos. No se observó empeoramiento clínico ni progresión de clase funcional en ningún paciente con HP, excepto en aquellos con HP del Grupo IV (trombótica). Se realizó endarterectomía pulmonar (EAP) en 2 de los 4 pacientes con HP del Grupo IV durante el seguimiento. Se diagnosticó HP adicional del Grupo II, debido a enfermedad valvular

mitral, en un paciente con HP del Grupo IV. Aparte de en los pacientes sometidos a EAP, no se observó un aumento de la presión arterial pulmonar (PAPs) en los pacientes con EB e HP. Entre los pacientes con AAP, pero sin HP durante la primera evaluación, solo uno presentó síntomas leves después de 5 años, con una PAPs normal.

Comentarios

En nuestra propia y amplia experiencia (tanto dedicada a pacientes con EB como a HP, especialmente asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes) no hemos detectado ningún paciente con HP grave y, des-

de luego, ninguno era clasificable dentro del grupo I de HP (hipertensión arterial pulmonar). La HP progresiva, que comunican los autores de este trabajo, se observó solo en pacientes con HP del Grupo IV (en consonancia con el mecanismo de afectación vascular predominante en este proceso, caracterizado por inflamación inmunomediada, que conduce a daño de la pared vascular y trombosis), mientras que los de los demás grupos permanecieron generalmente asintomáticos. Un defecto importante del trabajo es la escasez de datos hemodinámicos obtenidos mediante CCD. Por otra parte, cuando observamos el

valor medio de la PAPs en sus pacientes sometidos a una segunda ETT, encontramos que solo alcanza los 32 mm Hg; valor que, aplicando la fórmula de Chemla, corresponde aproximadamente a 21,5 mm Hg de presión arterial pulmonar media (PAPm), apenas por encima del rango de normalidad. Nuestra conclusión es que fuera de pacientes con patología trombótica-inflamatoria arterial pulmonar, la HP, en ellos, es anecdótica.

Este trabajo es accesible, libremente, en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12160349/pdf/13023_2025_Article_3825.pdf

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina
Borrachero
Garro



Ignacio
Martín
Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

PERIARTERITIS CORONARIA Y PERICARDITIS EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4

Tianrui Hua¹, Juan Du, Xiaoxiao Guo, et. al. Hua et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2024) 19:266. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03266-y>

A pesar de su rareza, la enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4-RD) puede afectar al corazón. Esta manifestación es infrecuente y suele pasar desapercibida debido a la ausencia de síntomas específicos. Las formas descritas de afectación cardiovascular incluyen aortitis, periaortitis, periarteritis, pericarditis, y com-

promiso de válvulas y miocardio. Las manifestaciones clínicas son diversas, e incluyen dolor torácico, disnea, palpitaciones e insuficiencia cardíaca. Las técnicas de imagen como la ecocardiografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética permiten identificar estenosis coronaria, derrame pericárdico, engrosamiento del pericardio y afectación valvular. El diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica de infiltrados de células plasmáticas IgG4-positivas acompañados de fibrosis.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo entre 2010 y 2022 en dos hospitales chinos analizó a

42 pacientes con IgG4-RD y afectación cardíaca. Se detectaron casos de periarteritis coronaria (1,2%) y pericarditis (3,1%), así como dos pacientes con valvulopatía sospechosa, aunque sin confirmación histológica. No se observó compromiso miocárdico. La edad media de los pacientes fue de 58 años, predominando los varones (76,7%) y el compromiso multiorgánico (95,2%). Las lesiones más comunes fueron engrosamientos difusos de la pared arterial coronaria y derrames pericárdicos. En algunos casos, la pericarditis se manifestó con engrosamiento, calcificación o masas pericárdicas.

En una revisión previa publicada en 2019, que incluyó 27 casos, se mostró un predominio masculino (81%) con una edad media de 66 años. Se identificaron niveles elevados de IgG4 e IgE, y se observaron estenosis coronarias en el 67%, aneurismas en el 42% y engrosamientos difusos en el 92%, con alta frecuencia de lesiones múltiples. Un 33,3% de los pacientes con estenosis coronaria también presentaban aortitis abdominal, lo que sugiere un fenotipo fibrótico sistémico de la enfermedad.

El tratamiento se basó en glucocorticoides, asociados ocasionalmente a inmunosupresores. Todos los pacientes experimentaron mejoría clínica y radiológica. La respuesta al tratamiento fue mejor en la periarteritis coronaria que en la pericarditis, especialmente en los casos de pericarditis constrictiva. En esta cohorte ningún paciente con derrame o engrosamiento pericárdico progresó a formas constrictivas. Dos pacientes con periarteritis coronaria presentaron recaídas durante la fase de mantenimiento.

Dada la posible afectación cardíaca, se recomienda realizar ecocardiograma y angio-TC coronaria en pacientes con IgG4-RD que presenten síntomas cardiovasculares, repitiendo esta última en el seguimiento. El engrosamiento pericárdico se asoció con mayor frecuencia a la periarteritis coronaria, lo que podría constituir un marcador indirecto de inflamación coronaria. La pericarditis constrictiva, aunque poco habitual, puede acompañarse de lesiones medias-tínicas o pleurales. En esta serie, los derrames y engrosamientos pericárdicos fueron leves, respondieron al tratamiento y no precisaron pericardiotomía ni biopsia, salvo en casos graves.

También se ha descrito afectación valvular (valvulitis) como una manifestación infrecuente, que incluso puede preceder a otros síntomas. Se han documentado casos de degeneración severa de las válvulas aórtica y mitral, así como fallo precoz de prótesis biológicas. Aunque solo se identificaron dos casos sospechosos en este estudio, un

cribado sistemático mediante ecocardiografía podría mejorar su detección precoz y pronóstico.

Entre las limitaciones del estudio destacan el reducido tamaño muestral, la procedencia de los datos de un único centro para estimaciones de prevalencia, la escasa disponibilidad de biopsias cardíacas y la limitada repetición de pruebas de imagen, ya sea por restricciones técnicas o por negativa de los pacientes.

Comentarios

En conclusión, la afectación cardíaca en la IgG4-RD es infrecuente, pero potencialmente grave. Puede cursar de forma asintomática y su diagnóstico depende de una adecuada evaluación por imagen. El tratamiento con glucocorticoides, asociado o no a inmunosupresores, es generalmente eficaz. Es fundamental mantener un alto grado de sospecha en pacientes con IgG4-RD que presenten síntomas cardiovasculares, a fin de prevenir complicaciones irreversibles mediante un diagnóstico y tratamiento tempranos.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio
Sánchez
Román¹



Francisco J.
García
Hernández^{1,2}



Rocío
González
León^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹ y
Servicio de Medicina Interna²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

DAZUKIBART EN DERMATOMIOSITIS

Fiorentino D, Mangold AR, Victoria PW et al. Lancet 2025; 405; 137–46.

Se trata de un ensayo multicéntrico en fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que participan 25 hospitales universi-

tarios y centros ambulatorios de Alemania, Hungría, Polonia, España y Estados Unidos, y va orientado a valorar la eficacia de dazukibart, un anticuerpo monoclonal neutralizante de IgG1 humanizado dirigido contra interferón- β (IFN β), en un total de 75 adultos con dermatomiositis de intensidad moderada a grave, en

los que predominaba la afectación cutánea, a dosis de 600 ó 150 mg i.v. cada 4 semanas. El diseño del estudio fue bastante complejo. Los pacientes en los que predominaba la afectación cutánea (con una puntuación en el Índice de Actividad y Área de Gravedad de la Enfermedad de la Dermatomiositis Cutánea

[CDASI-A] igual o superior a 14 y sometidos previamente al menos a un tratamiento estándar sin resultado valorable) se inscribieron en tres etapas (1, 2 y 2ª); mientras que aquellos con dermatomiositis con predominio muscular se inscribieron en la etapa 3 y debían tener una afectación muscular moderada activa (empleando los test MMT-8 y escalas analógicas visuales para valoración global tanto del médico como del paciente y fracaso en tratamientos estándar previos). Recomendamos consultar el artículo original en lo que se refiere al tipo de tratamiento (dosis, secuenciación) planificado en cada fase que, como hemos comentado es muy complejo. El resultado primario para las cohortes con predominio de piel fue el cambio desde el inicio en la puntuación CDASI-A en la semana 12 evaluada en el conjunto de análisis completo (FAS; etapa 1) y el FAS de piel combinada (etapas 1, 2 y 2a), y la seguridad, en la cohorte con predominio muscular (etapa 3).

En cuanto a los resultados observados, los pacientes de la cohorte con predominio cutáneo que recibieron dazukibart a dosis de 150 mg y 600 mg mostraron una disminución clínica y estadísticamente significativa en la puntuación del CDASI-A en la semana 12, en comparación con los que recibieron placebo. El beneficio de este tratamiento fue respaldado por el análisis de resultados secundarios tanto en la cohorte con predominio cutáneo como en la cohorte con predominio muscular. El tratamiento con dazukibart fue, en general, bien tolerado; aunque 60 pacientes presentaron eventos adversos (sólo en cinco fueron graves y un paciente falleció durante el seguimiento en la etapa 3) no se consideró que estuvieran directamente relacionados con el agente estudiado.

Comentarios

El efecto de las distintas terapéuticas empleadas en dermatomiositis (corticosteroides, diversos inmunosupresores o inmunoglobulinas intravenosas) es, con una gran

frecuencia muy decepcionante especialmente en lo que se refiere a la respuesta cutánea y no están libres de importantes efectos adversos. Es un hecho, ya establecido, que los genes inducidos por el interferón tipo I (IFN-I) presentan una sobreexpresión en el músculo, la piel y la sangre de pacientes con dermatomiositis. Los niveles de transcripción de IFN β e IFN γ , en la piel, se correlacionan con la firma genética del IFN in vivo y, además, las proteínas circulantes reguladas por el IFN-I se encuentran elevadas en la sangre de estos pacientes, y la magnitud de la respuesta del IFN se correlaciona con la actividad de la enfermedad. A pesar de ello, la evidencia de que el IFN sea un mediador crucial de la enfermedad era, hasta ahora, escasa. Dazukibart es un anticuerpo monoclonal neutralizante IgG1 humanizado, potente, selectivo y dirigido contra el IFN β . El ensayo clínico que comentamos es, que nosotros sepamos, el primero en demostrar los efectos favorables de la inhibición del IFN β en pacientes con dermatomiositis de predominio cutáneo, además de ejercerlos sobre el componente muscular, lo que respalda a dazukibart como la primera terapia desarrollada para abordar la patología molecular específica de la dermatomiositis. No obstante, se trata de un estudio con un número de pacientes muy limitado (n=75). Como resultado de este ensayo, en fase 2, se ha iniciado ya un estudio (NCT05895786) en fase 3 sobre el efecto de dazukibart en dermatomiositis y polimiositis.

PARVOVIRUS-B19 Y MIOSITIS

Allsop VL, Gaumnitz J, Xing et al. *Cureus*. 2025;17:e83683.

La miositis es una afección caracterizada por inflamación muscular debido a múltiples etiologías, incluyendo enfermedades autoinmunes, medicamentos e infecciones. La miositis viral se observa

con mayor frecuencia en niños después de una infección por influenza, pero el parvovirus B19 también se ha asociado raramente con miositis. Analizamos la publicación de un caso relativo a un hombre de 42 años sin otros antecedentes clínicos, más que lumbalgia por espondiloartrosis, que consulta por un cuadro de un mes de evolución de dolor simétrico en muslos y pantorrillas, asociado con debilidad muscular, y con fiebre en la última semana. Su esposa e hijo habían sido diagnosticados de infección por parvovirus B19 un mes antes. En el examen físico se constató dolor intenso a la palpación de los músculos anteriores de muslos y pantorrillas y una leve hinchazón alrededor de los tobillos sin derrame intraarticular. La fuerza muscular era normal en todas las extremidades. La resonancia magnética de extremidades inferiores reveló un extenso edema multifocal, irregular y plumoso. La aldolasa, la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la IgM sérica contra el parvovirus B19 estaban elevadas, pero la creatinina, el panel de anticuerpos extendido contra miositis y el anticuerpo anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa eran normales. Una biopsia del músculo vasto lateral mostró cambios miopáticos agudos leves con una sobreexpresión irregular de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) contra el parvovirus B19 en el tejido muscular fue positiva. El paciente fue diagnosticado de miositis por infección por parvovirus B19 y comenzó tratamiento programado con naproxeno. Cinco meses después, sus síntomas se habían resuelto por completo y permanecía sin tratamiento. Los autores del trabajo realizaron una revisión bibliográfica (PubMed, Ovid, Scopus, Web of Science y Cochrane) y detectaron otros 6 casos de miositis asociada a infecciones por Parvovirus B19, que analizan

detalladamente, aunque dos de ellos presentaban características de dermatomiositis en lugar de miositis viral. Además del paciente con dermatomiositis, otro paciente se sometió a una biopsia muscular con resultado positivo para Parvovirus B19. Según afirman, en su opinión, se trata de la segunda descripción de miositis por Parvovirus B19 confirmada por biopsia, la primera en describir una histopatología específica y la primera, confirmada por biopsia, de tratamiento con éxito con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en un adulto.

Comentarios

La infección por Parvovirus-19 es frecuente en niños y adolescentes y presenta habitualmente un cuadro clínico típico constituido por eritema infeccioso (quinta enfermedad), con una erupción cutánea característica (facies abofeteada) y, ocasionalmente, una erupción maculopapular eritematosa en el tronco y las extremidades. En adultos sanos, el pródromo inicial consiste habitualmente una poliartritis simétrica de manos, pies, muñecas y tobillos, que simula cualquier otra enfermedad reumatólica. La expresión semejante a una miopatía inflamatoria idiopática, en adultos, provocada por este virus, es excepcional. Los autores del trabajo analizan el posible papel desencadenante (semejante al de otros virus) en este tipo de miopatías y revisan la bibliografía existente entre miositis producida (no simplemente inducida) y autolimitada, por Parvovirus. Aunque en el caso analizado existían antecedentes en el entorno familiar que hacían sospechar la causa infecciosa de la miositis, consideramos que dicha etiología debe tenerse en cuenta siempre, por infrecuente que nos parezca, en el diagnóstico diferencial de casos de debut de una supuesta polimiositis idiopática en el adulto.

Este artículo es de libre acceso en <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12143959/>

CÁNCER Y SÍNDROME ANTISINTETASA

Bucy L, Devilliers H, Decker P, et al. *Am J Med.* 2025;1: S0002-9343(25)00347-X.

Extensa revisión realizada por un numeroso grupo de instituciones hospitalarias francesas cuyo objetivo fue evaluar la incidencia de miositis asociada al cáncer entre pacientes con síndrome antisintetasa, identificar los factores asociados con dicha asociación y su impacto en el pronóstico. Para ello se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a pacientes adultos con síndrome antisintetasa. Entre los 122 pacientes incluidos, 14 (11,4%) cumplieron los criterios de miositis asociada al cáncer. La razón de incidencia estandarizada fue de 5,4 (5,14 a 5,65, $p < 0,0001$). Los pacientes con miositis asociada al cáncer eran mayores, tenían antecedentes de otro cáncer con mayor frecuencia, tenían un nivel más bajo de creatina quinasa (CK) y menos debilidad muscular. Tuvieron una supervivencia global

significativamente peor en comparación con los que no tenían esta asociación (prueba de log-rank $\chi^2 = 16,2$, $p < 0,0001$). Una mayor edad, los antecedentes de cáncer, una afectación muscular más leve y menor frecuencia de anticuerpos anti Jo-1, se asociaron de forma independiente con la miositis asociada a cáncer. Finalmente, la miositis asociada al cáncer se comportó como un predictor independiente de muerte en pacientes con síndrome antisintetasa.

Comentarios

Como establecen los autores del trabajo, la asociación a cáncer no es infrecuente en el síndrome antisintetasa, con una mayor incidencia en comparación con la población general. Debido a su mayor mortalidad, se recomienda realizar un cribado exhaustivo del cáncer en todos los pacientes afectados por esta variante de miopatía inflamatoria, especialmente en pacientes mayores con otros antecedentes de cáncer.

PEDIATRÍA



María José
Lirola
Cruz²



Marta
Cano
Cabrera³

¹ Especialista en Pediatría y Áreas Específicas Grupo IHP; ² Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS (MIS-C)

Goel AR, Yalcindag A. *Curr Rheumatol Rep.* 2025;27(1):16. doi:10.1007/s11926-025-01182-z

En este artículo se aborda la evolución del MIS-C desde su aparición en los primeros meses de la pandemia de COVID-19. Los autores

abordan de manera rigurosa su epidemiología cambiante, patogénesis inmunológica, criterios diagnósticos y enfoques terapéuticos.

Uno de los principales aportes del trabajo es la sistematización de los **cambios epidemiológicos**, señalando la disminución de la incidencia y gravedad de MIS-C en los últimos años, probablemente vinculada a la inmunidad natural y, especialmente, a la vacunación in-

fantil frente a COVID-19. La persistencia de desigualdades raciales y sociales en la incidencia se subraya como un aspecto crucial que merece acciones de salud pública específicas.

En cuanto a la **patogenia**, el artículo aporta una visión compleja y detallada de las alteraciones inmunológicas involucradas, incluyendo activación de vías inflamatorias (IL-1, IL-6, IFN- γ), disfunción endotelial, activación del complemento y la hipótesis del superantígeno. Este análisis resulta valioso para diferenciar MIS-C de otras entidades como la enfermedad de Kawasaki, aunque también pone de manifiesto que los mecanismos exactos aún no están completamente dilucidados.

Respecto al **diagnóstico**, se destaca la evolución de los criterios hacia definiciones más específicas, como la propuesta conjunta de 2023 del CSTE (*Council of State and Territorial Epidemiologists*) y el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), que requiere descartar otras entidades inflamatorias (como la enfermedad de Kawasaki) antes de confirmar el diagnóstico de MIS-C. El artículo valora adecuadamente las limitaciones de los biomarcadores actuales y señala la necesidad de criterios más sensibles y específicos para la práctica clínica.

Con relación al **tratamiento**, el trabajo analiza múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos recientes. Se reconoce que la combinación de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y corticosteroides sigue siendo común, pero los estudios más recientes, incluyendo el ensayo RECOVERY, apoyan que los corticosteroides en monoterapia pueden ser igualmente efectivos en muchos casos. Se describen múltiples opciones de tratamiento de rescate (infiximab, anakinra, tocilizumab), aunque sin evidencia concluyente de superioridad de un agente sobre otro.

Finalmente, se revisan los **efectos a largo plazo**, indicando que, si bien la recuperación es general-

mente buena, existen casos con disfunción cardíaca subclínica persistente y secuelas emocionales o funcionales. La necesidad de seguimiento prolongado y estudios a largo plazo es evidente.

En conjunto, este artículo es una referencia actualizada y bien fundamentada sobre el MIS-C. Integra la evidencia emergente con una crítica cuidadosa a los enfoques diagnósticos y terapéuticos. Se echa de menos la falta de propuestas claras para la estandarización de tratamientos y el seguimiento a largo plazo, aunque esto refleja también la naturaleza aún evolutiva del conocimiento en este campo.

LA CARGA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS EN LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Liguoro I, et al. *Autoimmun Rev.* 2025 Jun 24;24(7):103812. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103812.

Este artículo presenta una revisión sistemática rigurosa sobre las manifestaciones extracutáneas (MEC) en la esclerodermia localizada juvenil (ELJ), aportando evidencia actualizada sobre su carácter multisistémico y el impacto potencial en la calidad de vida de los pacientes. Su principal fortaleza es la visibilización de la ELJ como una enfermedad que puede presentar una notable carga clínica más allá de las lesiones cutáneas, con afectación neurológica, musculoesquelética, oftalmológica, digestiva, respiratoria, renal y autoinmune.

Los autores identifican que hasta un 27 % de los pacientes desarrollan MEC, siendo las más frecuentes las musculoesqueléticas, neurológicas y odontológicas. Esta información es clave para promover un abordaje más integral y resalta la necesidad de una eva-

luación periódica y estructurada de los diferentes sistemas y órganos, incluso en pacientes sin síntomas evidentes.

La revisión también destaca el escaso número de estudios centrados en el impacto de la ELJ sobre la calidad de vida (CdV). Aunque las puntuaciones medias en el *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) fueron bajas, en casi la mitad de los casos evaluados se detectó algún grado de afectación, lo que cuestiona la sensibilidad de las herramientas genéricas empleadas. Este hallazgo refuerza la necesidad de emplear instrumentos específicos como el *Localized Scleroderma Quality of Life Instrument* (LoSqi), recientemente desarrollado.

Otro de los aspectos relevantes del artículo es la justificación del enfoque multidisciplinario en el manejo de estos pacientes. La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, y el hecho de que distintas especialidades puedan detectar diferentes tipos de MEC según su ámbito de conocimiento, sustentan la necesidad de coordinación entre reumatología, dermatología, neurología, odontología y otras disciplinas.

Entre las limitaciones, los autores reconocen que la mayoría de los estudios incluidos son retrospectivos, con diseños y criterios diagnósticos variables, lo que puede introducir sesgos de selección y subregistro. Además, en algunos casos no se pudo descartar el solapamiento de cohortes. La falta de herramientas clínicas validadas que integren de forma global la actividad y el daño de la enfermedad también dificulta la comparación de resultados entre estudios.

En resumen, se trata de una revisión oportuna y bien fundamentada que contribuye a cambiar la percepción de la ELJ como una enfermedad exclusivamente cutánea. Reivindica la importancia de un seguimiento estructurado, el uso de escalas específicas y la implicación de equipos multidisciplinarios para mejorar los resultados clínicos y el bienestar de los pacientes.

NEFROLOGÍA



Mercedes
Caba
Molina ¹



Ana
Ávila
Bernabéu ²



Adoración
Martín
Gómez ³



María del Mar
Castilla
Castellano ⁴

¹ Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica. Granada

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

³ Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería

⁴ Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

OBINUTUZUMAB: AVANCES EN NEFRITIS LÚPICA

Furie, Richard A et al. NEJM vol. 392,15 (2025): 1471-1483.

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo II dirigido contra CD20, aprobado para la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular. Este fármaco logra una depleción de células B superior a la de los anticuerpos anti-CD20 de tipo I, afectando tanto a la sangre periférica como a los tejidos. En el ensayo de fase 2 NOBILITY, obinutuzumab demostró ser superior al placebo en pacientes con nefritis lúpica (NL) que recibían tratamiento estándar.

Este es un ensayo clínico, fase 3, doble ciego, realizado en 15 países, que incluyó adultos con NL activa confirmada por biopsia y proteinuria de al menos 1. Se excluyeron pacientes con un filtrado inferior a 30, infección activa y que hubieran recibido inmunosupresores en los meses previos. Los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo o obinutuzumab en dos esquemas de dosis (1000 mg el día 1 y en las semanas 2, 24, 26 y 52, con o sin una dosis adicional en la semana 50, aunque después se analizaron juntos los 2 esquemas de dosis). Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar con micofenolato y prednisona,

con el objetivo de reducir la prednisona a 7.5 mg/día para la semana 12 y a 5 mg/día para la semana 24. El objetivo principal fue alcanzar una respuesta renal completa a la semana 76, definida como un cociente proteína/creatinina urinario inferior a 0.5 mg/mg, una tasa de filtrado glomerular estimada de al menos el 85 % del valor basal y la ausencia de eventos intercurrentes (como necesidad de terapia de rescate (excepto glucocorticoides), fracaso del tratamiento, muerte o retirada temprana del estudio).

Resultados: 271 pacientes, obinutuzumab (135), placebo (136). A la semana 76 se observó una respuesta renal completa en el 46% de los pacientes con obinutuzumab, frente a un 33% en el grupo placebo, alcanzando la significación estadística. Se registró una mayor incidencia de eventos adversos graves (principalmente infecciones y COVID) en el grupo de obinutuzumab.

Comentarios

Dada la importancia de las células B en la patogenia de la NL, su eliminación se propone como estrategia terapéutica. Aunque el estudio LUNAR no mostró diferencias significativas con rituximab respecto a placebo, un análisis posterior reveló que una mayor reducción de células B se asociaba a una mejor

respuesta renal. El ensayo NOBILITY confirmó esta hipótesis al demostrar que obinutuzumab junto con la terapia estándar mejoraba la respuesta renal completa respecto a la terapia convencional. El ensayo REGENCY, fase 3, lo ha confirmado. Los pacientes tratados con obinutuzumab presentaron una mayor proporción de respuesta renal completa a la semana 76, logrando estos resultados con una dosis diaria de prednisona inferior en comparación con el grupo placebo. Se observó además una reducción significativa en la proteinuria. Además, en los pacientes con mayor actividad basal se observaron diferencias más notables en la respuesta renal completa entre el grupo tratado y el de placebo. El reclutamiento se inició cuatro meses después de la declaración de pandemia, registrándose inicialmente eventos graves por SARS-CoV-2, que cesaron tras la incorporación de la vacunación. En contraste, el estudio de fase 2 NOBILITY, realizado antes de la pandemia y con una dosis inferior de obinutuzumab, mostró menos eventos adversos graves en comparación con el placebo.

Estos hallazgos, junto con los resultados del ensayo NOBILITY, respaldan que la depleción profunda de células B con obinutuzumab es un tratamiento eficaz para la nefritis lúpica.

USANDO LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA AVANZAR EN PRONÓSTICO EN NEFRITIS LÚPICA

Cheng C, Li B, Li J et al. *Kidney Int* 2025;107:714-727.

Un grupo multidisciplinar chino ha usado la IA para predecir la respuesta completa al tratamiento a los 12 meses en la nefritis lúpica basándose en un análisis profundo de la histopatología renal de 245 pacientes con 880 imágenes digitales de todas las técnicas (HE, plata, PAS y tricómico). Compararon con una cohorte externa (71 pacientes, 258 imágenes digitales).

Un modelo de tinciones múltiples (que integró los resultados de 4 modelos de tinciones únicas) logró un área bajo la curva de 0,901 y 0,840 en la validación interna y las pruebas externas, respectivamente, lo que superó a los parámetros clinicopatológicos convencionales (eFG, IC y la famosa reducción de la proteinuria a los tres meses extraída del ALMS). Las lesiones objetivadas en la visualización para la predicción del modelo incluyeron, además de las ya conocidas glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular, estructuras linfoides terciarias (agregados linfoides organizados, que parecían olvidados en el análisis de esta y otras patologías). Los autores proponen una validación adicional para implementar el modelo formalmente.

Comentarios

Los factores pronósticos que determinan la respuesta renal al tratamiento en nefritis lúpica son diversos y heterogéneos según las series. La proteinuria, creatinina o FG e índices de actividad/cronicidad parecen constantes definitorios de esta respuesta, pero no existen modelos de predicción o scores con los que podamos expresar fielmente un pronóstico a un tiempo determinado. Además, en cuanto a la variable supervivencia renal, los hallazgos histológicos en la primera biopsia parecen menos

importantes que en las rebiopsias. Es bien recibida cualquier investigación en este aspecto y, aunque el estudio es difícil de interpretar ya que son modelos bioinformáticos, parece que, una vez más la IA o los Big Data pueden ayudarnos a crear scores de riesgo desde la primera biopsia renal, ya que es capaz de superar características sutiles que pueden pasar desapercibidas al ojo humano u olvidadas como agregados linfoides, una llamada de atención para retomar la posible importancia de estas estructuras linfoides organizadas en las biopsias de estos pacientes.

UNA VUELTA DE TUERCA MÁS AL ENSAYO PEXIVAS

Odler B, Riedl R, Geetha D, et al. *Kidney Int.* 2025;107(3):558-567.

Este análisis post hoc del ensayo PEXIVAS investigó los efectos de la plasmaféresis sobre los cambios en la función renal en un período de 12 meses. El ensayo PEXIVAS fue un estudio multicéntrico, internacional, controlado y aleatorizado. Su objetivo fue evaluar la eficacia de la plasmaféresis como complemento a la terapia inmunosupresora estándar, así como comparar dos regímenes de glucocorticoides (dosis estándar versus dosis reducida) en pacientes con vasculitis asociada a ANCA que presentaban una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 50 ml/min/1,73 m² o hemorragia pulmonar. Reclutó a 691 pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA, 349 se trataron con plasmaféresis y 342 no recibieron plasmaféresis. Se realizó entre 2010 y 2016.

El objetivo principal de este estudio post hoc fue el cambio en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) desde el inicio del estudio y la recuperación de la función renal (definida como un aumento en la TFGe de 15 ml/min/1,73 m² o más).

La mejoría de la TFGe a las semanas dos, cuatro y ocho después del inicio del tratamiento fue mayor en el grupo plasmaféresis en comparación con el grupo sin plasmaféresis, pero no se observaron diferencias posteriormente a la semana ocho. La diferencia más significativa en la recuperación de la función renal entre el grupo con y sin plasmaféresis se observó en la semana cuatro. La mejoría de la TFGe a la semana cuatro se asociaron significativamente con un menor riesgo de enfermedad renal avanzada en la semana 52.

Los pacientes con PR3 mostraron mayor recuperación de la función renal durante el primer año, aunque el subtipo de ANCA no condicionó la respuesta al tratamiento con plasmaféresis.

No se encontraron diferencias en los cambios de la TFGe ni en la recuperación de la función renal entre el grupo con dosis reducida y el grupo con dosis estándar de glucocorticoides.

Comentarios

Los ANCA pueden actuar como agentes patógenos por sí mismos, por lo que su rápida reducción mediante plasmaféresis podría disminuir el daño tisular y favorecer la recuperación de la función renal. Pero, PEXIVAS demostró que la plasmaféresis no reduce el riesgo combinado de muerte o enfermedad renal avanzada a largo plazo (ni a un año ni durante un seguimiento de hasta siete años). La evidencia científica que respalda el uso de plasmaféresis en pacientes con enfermedad renal activa severa proviene de ensayos de pequeños. Estos estudios sugieren que la plasmaféresis podría mejorar los resultados renales a corto plazo, aunque no mejoran la mortalidad. Un metanálisis (incluyendo el estudio PEXIVAS) indicó que, cuando se suma la plasmaféresis a la terapia de inducción, no se reduce la mortalidad y podría aumentar el riesgo de infecciones graves, aunque parece disminuir el riesgo de enfermedad renal avanzada a los

12 meses. (The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. Walsh M et al. BMJ. 2022 Feb 25;376:e064604).

Este análisis post hoc muestra que la adición de plasmaféresis a la terapia inmunosupresora estándar facilita una recuperación temprana de la función renal. No está claro por qué, a largo plazo, se atenua el efecto de la plasmaféresis sobre la función renal en el ensayo PEXIVAS. Las diferencias en la TFGe entre el grupo con y sin plasmaféresis, no se mantienen después de la semana 8. Finalmente, no se ha demostrado si la eliminación efectiva de los anticuerpos ANCA es el mecanismo por el que la plasmaféresis mejora la función renal en las primeras semanas.

AVACOPAN EN LA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA EN UN ENTORNO DEL MUNDO REAL

Zimmermann J et al. Kidney Int Rep. 2024 Jul 6;9(9):2803-2808. doi: 10.1016/j.ekir.2024.07.007.

La vasculitis asociada a ANCA (VAA) es un grupo de enfermedades autoinmunes que afectan a vasos pequeños, causando morbilidad y mortalidad significativas debido a daño orgánico (incluyendo insuficiencia renal) y toxicidad por tratamientos como los glucocorticoides (GC). Por ello, la investigación se centra en desarrollar terapias que minimicen el uso de GC.

La patogénesis de la VAA implica la activación de la vía alternativa del complemento, generando C5a. Avacopan, al bloquear el receptor C5a (CD88), inhibe la activación de neutrófilos. Estudios recientes demostraron que avacopan reduce la exposición a esteroides, aumenta la remisión sostenida y mejora la función renal. Sin embargo, la experiencia en el mundo real es

limitada, especialmente en pacientes con FGe <15 ml/min o hemorragia alveolar difusa (HAD) que requieren ventilación mecánica, no incluidos en ensayos previos. Este estudio multicéntrico evaluó la respuesta al tratamiento, el uso de GC, la seguridad y las razones para optar por avacopan en la práctica clínica real.

Se incluyó a 39 pacientes (seguimiento medio: 41 semanas). 85% con afectación renal; 38% con FGe <15 ml/min al diagnóstico; 18% requirieron diálisis. 18% presentaron HAD (2 con ventilación mecánica). En relación a la terapia inmunosupresora, recibieron como tratamiento de inducción rituximab (62%), ciclofosfamida (38%), plasmaféresis (28%); y de mantenimiento rituximab (78%), avacopan (100%). Los resultados alcanzados fueron que a los 6 m se obtuvo una tasa de remisión de 87.5% (28/32), aumentando a los 12 m hasta un 91% (21/23). En el caso del subgrupo con FG <15 ml/min, se obtuvo una tasa de remisión del 92% (11/12), y en los pacientes con HAD fue del 83% (5/6). El FGe aumentó de 37 a 51 ml/min (serie global) y de 8 a 35 ml/min en pacientes con FGe <15 ml/min. En relación a la seguridad del fármaco, 36% de pacientes (14/39) presentaron efectos adversos; 8% de ellos graves. 21% (8/39), tuvieron que discontinuar el tratamiento, principalmente por hepatotoxicidad (aumento de transaminasas) y síntomas gastrointestinales. 36% de los pacientes presentaron infecciones, (15% tuvieron infecciones graves). En relación al uso de glucocorticoides, la dosis media acumulada fue de 3090 mg de prednisolona (vs. 2002.9 mg en ADVOCATE).

Este estudio confirma que avacopan es efectivo y seguro en pacientes graves (FGe <15 ml/min, HAD), con altas tasas de remisión y mejora renal. Sin embargo, el uso real de GC fue mayor que en ensayos clínicos, posiblemente por falta de estandarización en la práctica clínica.

Por todo esto concluyen que avacopan es una opción prometedora en pacientes con VAA grave, que puede reducir la toxicidad por GC, pero se necesitan más estudios prospectivos para optimizar su uso en pacientes críticos.

Comentarios

Se han publicado otros estudios similares. El primero de ellos, de Zonozzi et al (Kidney International Reports (2024) 9, 1783–1791). Éste es un estudio retrospectivo multicéntrico en 92 pacientes con VAA activa tratados con avacopan, que alcanzan una tasa de remisión clínica de un 90% a las 26 semanas y 84% a las 52 semanas, asociando un aumento medio del FGe de +12.2 mL/min a la semana 26 que asciende a +19.8 mL/min a la semana 52. El 56% de pacientes en diálisis al inicio lograron suspenderla. Observan en el subgrupo de pacientes con FGe <15 mL/min un mayor aumento de FGe (+25.1 mL/min a 52 semanas), y un uso más frecuente de plasmaféresis. En pacientes que iniciaron temprano avacopan (<30 días) se observa menor dosis acumulada de GC (1501 mg vs. 2158 mg) y una tendencia a mejoría renal más rápida. En cuando al uso de glucocorticoides, la dosis acumulada media de prednisona fue de 2212 mg (52 semanas) vs. 1676 mg en ADVOCATE, siendo el tiempo medio para suspender GC de 5.6 semanas tras iniciar avacopan. Los efectos adversos fueron similares al primer estudio, 20% suspendieron avacopan (principalmente por elevación de transaminasas), 13% tuvieron infecciones graves: 13% y se observó una mortalidad: 4% (por COVID-19 y cáncer). El tercer estudio publicado es del grupo francés de acceso temprano a avacopan (Gabilan et al. Rheumatology 2025;64 (4): 2214–2219). Se analiza a 31 pacientes, 10 de ellos con recaídas de VAA, 20 con Ac anti MPO y 30 con afectación renal. En este caso, pese a rápida retirada de CT (suspendidos en 23 pacientes antes del 3º mes, con una dosis media de GC: 700 mg), se observó una tasa elevada de remisión

los 6m (86%), sin eventos adversos inesperados. El FG aumentó de 19 a 35 ml/min al mes 12. Dos pacientes desarrollaron efectos adversos graves que motivaron la retirada de avacopan (hepatitis y degeneración macular asociada a la edad). Un trabajo adicional realizado por Cortázar (Kidney Int Rep. 2023 May 29;8(8):1687–1691) analizó a pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) en diálisis. El tratamiento de VAA con avacopan asociado a tratamiento estándar consiguió que 3/3 pacientes pudieran suspender diálisis, mostrando que avacopan favorece la recuperación renal incluso en casos graves.

En estos estudios se observa una tasa de remisión superior a la obtenida en ADVOCATE (84-91% vs 65% a 12m), posiblemente por diferencias en las definiciones, mayor uso de rituximab asociada a ciclofosfamida en inducción y de mantenimiento con rituximab en un elevado porcentaje de pacientes. La mejoría de FG fue también superior a la obtenida en el ADVOCATE (7,3 ml/min en la serie global y 13,7 ml/min en los pacientes con FG <30 al diagnóstico) frente a 14-20% en pacientes con FG >15 en vida real. En el subgrupo de pacientes con FGe <15 mL/min y en diálisis, (no incluidos en el ADVOCATE), avacopan ha mostrado eficacia incluso superior a la obtenida en pacientes con mejor FG al diagnóstico (mejoría de FG 25-27 ml/min), sin aumento de toxicidad. Se observa también una elevada tasa de discontinuación de diálisis, con gran variabilidad en el tiempo hasta recuperación (hasta 13 meses), si bien es cierto que los pacientes analizados son escasos.

En vida real se ha observado también mucha variabilidad en la dosis media de glucocorticoides respecto a las empleadas en ADVOCATE (mayores en los estudios de Zimmermann y Zornozi, menores en el de Gabilan, habiendo centros que realizan la retirada en 4 semanas), lo que indica que todavía debemos aprender a utilizar adecuadamente el fármaco.

En resumen, podemos observar en esta tabla una comparación de los resultados del EC ADVOCATE con los de vida real (Tabla 1).

En lo que respecta a los eventos adversos, en vida real se observa como eventos adversos frecuentes pero leves la Hepatotoxicidad (5-10%) y las Infecciones (20-30%, similar a grupos con GC altos), sin señales de riesgo aumentado a largo plazo.

Las limitaciones de todos estos estudios también son similares, su diseño retrospectivo, la ausencia de grupo control, el sesgo de selección (que hace que los estudios reales incluyen pacientes más

graves como pacientes en diálisis, excluidos en ensayos), el pequeño tamaño muestral de los grupos estudiados y, sobre todo, de los subgrupos, y la heterogeneidad en los tratamientos concomitantes y en el seguimiento realizado, siendo necesario obtener más datos a largo plazo (>1 año).

En definitiva, los estudios en vida real confirman que avacopan es efectivo en escenarios complejos (enfermedad grave, con fallo renal), con menor dependencia de GC y perfil de seguridad manejable. Sin embargo, su uso óptimo requiere personalización, especialmente en pacientes graves.

Tabla 1

Parámetro	ADVOCATE (2021)	Vida Real (2023-2024)
Tasa de remisión	72-73% (52 semanas)	83-91% (6-12 meses)
FGe en pacientes graves	+13,7 mL/min (FGe<30)	+24-27 mL/min (FGe<15)
Dosis acumulada de GC	~1676 mg	700-2000 mg (variabilidad)
Suspensión de diálisis	No reportado	74%

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo
Muñoz
Medina ¹



Javier
de la Hera
Fernández ²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

¹ TUBERCULOSIS LATENTE, ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Jha DK et al. Autoimmun Rev. 2025 Feb 28;24(3):103758. doi: 10.1016/j.autrev.2025.10375

Los autores revisan de manera exhaustiva la evaluación, el diag-

nóstico y el manejo de la tuberculosis latente (TL) en pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias inmunomediadas sistémicas. Los tratamientos inmunosupresores (IS) son una de las principales causas de reactivación de la TL.

El riesgo de reactivación depende claramente del tipo de terapia utilizada. Los fármacos **anti-TNF** (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab y Golimumab) presentan el mayor riesgo. El TNF- α es una citoquina clave en el mantenimiento de los granulomas siendo la reactivación extrapulmonar y de difícil diagnóstico. La combinación de estos con otros inmunosupresores (metotrexato, azatioprina...) incrementa aún más el riesgo y Etanercept es el que presenta menor riesgo de reactivación. Los **Inhibidores de JAK** (Tofacitinib, Upadacitinib) suprimen la vía del interferón- γ , importante para el control de la tuberculosis (TB). El riesgo es similar al de los anti-TNF, especialmente en regiones con alta prevalencia de TB. Los **Inhibidores de IL-12/23** (Ustekinumab) y **IL-23** (Guselkumab, Risankizumab, Mirikizumab) el riesgo es bajo o similar al de la población general, aunque se requiere más evidencia. En cuanto a los **Inhibidores de IL-6** (Tocilizumab) el riesgo moderado. Estudios muestran casos de reactivación, aunque menos frecuente que con anti-TNF. Los **Inhibidores de IL-17** (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab): Estudios in vitro y ensayos clínicos no muestran asociación significativa con TB. Con **Rituximab** el riesgo muy bajo, ya que actúa sobre células B y no afecta directamente los mecanismos de defensa contra TB.

El riesgo no solo depende del tratamiento, sino también de la endemidad de la TB en dicha población. En países con alta prevalencia (como India, África, Sudamérica), el riesgo de infección o reinfección es mayor, por lo que el cribado debe ser más estricto.

Por último, también influyen de manera muy importante ciertos factores individuales por parte del paciente como son la malnutrición, el consumo de alcohol y tabaquismo, contacto estrecho con casos activos y comorbilidades.

Los autores introducen nuevos conceptos, la tuberculosis no debe verse como un fenómeno binario (latente vs activa), sino como un es-

pectro dinámico que incluye una TB latente (TL) sin síntomas ni evidencia radiológica, una TB incipiente con bacilos viables pero sin síntomas ni imágenes anormales, una TB subclínica sin síntomas evidentes pero con hallazgos radiológicos y una TB activa con síntomas, signos radiológicos y microbiológicos positivos.

Para el diagnóstico de TL disponemos de las siguientes herramientas. La prueba de tuberculina/Mantoux que evalúa la hipersensibilidad retardada a antígenos de TB. Limitada por falsos positivos (por BCG) y falsos negativos (por inmunosupresión, efecto booster). El IGRA (ensayo de liberación de interferón- γ) más específica, especialmente útil en personas vacunadas con BCG y mejor valor predictivo positivo. Estas pruebas detectan la memoria inmunológica contra el bacilo, aunque no discriminan entre infección activa y latente. En cuanto a las pruebas de imagen, la Radiografía o TAC de tórax ayudan a detectar lesiones residuales o TB subclínica. En países endémicos se recomienda TC en lugar de solo rayos X. Y el PET-TAC destaca como técnica emergente para detectar TB subclínica o extrapulmonar.

Se debe realizar cribado antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor (IS) con uso de pruebas combinadas (Mantoux + IGRA) en países endémicos. Realizando TC torácica en terapias de alto riesgo (anti-TNF, JAKi) y con recribado anual (IGRA + Rx de Tx) para pacientes en tratamiento con alto riesgo de reactivación (anti-TNF, JAK-i) además de estar atentos a síntomas sugestivos de TB activa.

El tratamiento de la infección TL (TITL) reduce el riesgo de activación hasta en un 60-90%. Los esquemas actuales recomendados incluyen: **Isoniazida (6-9 meses)**: eficaz, pero más tóxica (hepatotoxicidad, neuropatía periférica); **Rifampicina (4 meses)**: menor duración, mejor tolerancia; Rifapentina (no disponible en España) + isoniazida (3 meses, semanal): esquema corto, buena adherencia; **Rifampicina +**

isoniazida (3 meses). Las terapias que incluyen rifamicinas son preferidas por su menor hepatotoxicidad, mayor tasa de cumplimiento, más cortas y eficacia similar a la monoterapia con Isoniacida. Lo ideal es completar el TITL antes del inicio del tratamiento IS. En situaciones clínicas muy urgentes pueden iniciarse de forma conjunta con vigilancia estrecha y en menos urgentes o de mayor riesgo (antiTNF-JAK-i) esperar al menos 4 semanas de quimioprofilaxis. En casos de TB activa, se recomienda suspender la terapia inmunosupresora hasta completar el tratamiento antituberculoso, aunque en situaciones críticas puede considerarse su reintroducción a los dos meses, si hay respuesta clínica y microbiológica favorable.

Durante la quimioprofilaxis deben vigilarse de cerca la función hepática (especialmente en >65 años y antecedentes de hepatopatía), la adherencia al tratamiento, los signos de TB activa y resto de efectos adversos como rash, neuropatía periférica.

Comentarios

El estudio nos confirma la importancia de realizar un cribado de TL a todos nuestros pacientes antes de iniciar un tratamiento IS pero quizás, me atrevería aún más a decir, de la importancia de dicho cribado, al igual que el del resto de infecciones, en la primera consulta una vez diagnosticado el paciente aunque no tengamos necesidad de comenzar todavía un tratamiento IS. De igual modo de forma precoz actualizar el calendario vacunal junto con nuestros compañeros de Medicina Preventiva. Todo ello nos va a facilitar mucho la toma de decisiones terapéuticas posteriores y evitar así comorbilidades-toxicidades por tratamientos complicados combinados.

De nuevo recordar la importancia de la PET-TAC en pacientes de alto riesgo, tanto por el tratamiento que vayamos a utilizar como por las características del paciente, como arma para descartar una TB activa y sobre todo una afectación extrapulmonar oculta o subclínica.

En cuanto al tratamiento de la TL las pautas con rifampicina han llegado para quedarse por su seguridad, menor duración y equivalencia al resto; sin embargo recordar que podemos utilizarlas con la mayoría de biológicos pero presenta numerosas interacciones con el resto de fármacos IS (ciclosporina, metotrexato, micofenolato, azatioprina...) y con otros fármacos que pueda tomar el paciente que debemos valorar detenidamente.

Muy importante y por último, no olvidarnos del recibo en pacientes de alto riesgo.

2 ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN PARA PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES Y OTROS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS: UNA REVISIÓN EXHAUSTIVA ACTUALIZADA BASADA EN LAS AUTORIZACIONES DE LA EMA HASTA ENERO DE 2024

Rivera-Izquierdo, M. et al. Expert Review of Vaccines, 23 (1), 887-910. doi.org/10.1080/14760584.2024.240183.

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) han transformado el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y oncológicas. Muchos de ellos tienen efectos inmunosupresores, lo que implica un mayor riesgo de infecciones. A pesar de ello, no existen guías vacunales personalizadas para cada tipo de mAb. Este trabajo busca actualizar y sistematizar las recomendaciones de vacunación según los fármacos aprobados por la EMA hasta enero de 2024.

Realiza una descripción de cada tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor intentando establecer recomendaciones de vacunación para dichos casos.

Hasta el 1 de enero de 2024, se identificaron 114 mAb. Además, se incluyeron en esta revisión 16 tratamientos biológicos adicionales de interés para la inmunización. Los tratamientos biológicos seleccionados incluyeron anakinra y proteínas de fusión (fármacos que terminan en el sufijo -cept) (abatacept, aflibercept VA, aflibercept IV, belatacept, etanercept y luspatercept), dada su alta frecuencia de uso y sus efectos inmunosupresores. También se incluyeron fármacos anti-JAK (abrocitinib, baricitinib, deucravacitinib, filgotinib, ritlecitinib, ruxolitinib, tofacitinib y upadacitinib) dadas las recomendaciones específicas de la vacuna con respecto a la reactivación del herpes zóster.

Por lo tanto, se analizaron un total de 130 fármacos. Sin embargo, es importante destacar que los usos y efectos de los mAb son muy variados. Por lo tanto, sería relevante no considerar este grupo de fármacos como homogéneo.

En los mAbs establece una diferenciación entre los inmunosupresores y los profilácticos y con ello se cambia también el concepto de calendario vacunal por calendario de inmunización. Se hace una revisión de los existentes y de la bibliografía disponible asumiendo que en muchos casos se trata de consejo de experto las recomendaciones existentes.

Describe posteriormente el uso de vacunas vivas o atenuadas y vacunas inactivas, valora las recomendaciones sobre el momento opcional de vacunación y hace mención específica a vacunas concretas, en este caso incide en la vacuna de neumococo, de gripe y de SARS CoV 2. También especifica la vacuna de Meningococo, Haemophilus, VHB, VHA, VPH, VVZ y triple vírica.

Se muestran en el artículo tablas representativas con los siguientes contenidos: Usos más frecuentes y tipos de mAbs; Nombre, diana, principales características de los mAbs y otros tratamientos biológicos considerados; Vacunas re-

comendadas en el escenario de tratamientos anteriormente referidos; Recomendación de tiempos e intervalos de administración de vacunas; Recomendación de vacunas básicas (mínimas necesarias) en este escenario; Así como la propuesta de un algoritmo de guía de vacunación.

Concluye con la necesidad de actualizar continuamente las guías de vacunación ante el creciente número de mAbs y su diversidad farmacológica. Por otra parte, de individualizar la estrategia vacunal por fármaco y paciente, idealmente sustentada en estudios longitudinales que evalúen resultados clínicos, no sólo títulos de anticuerpos

Dado que se prevé una expansión del uso profiláctico de mAbs como parte de los calendarios de inmunización, y el desarrollo de nuevas vacunas adaptadas a pacientes inmunodeprimidos (e.g. vacunas adyuvadas, mRNA, conjugadas multivalentes), ello obliga a una continua actualización y revisión del tema.

Comentarios

Los tratamientos inmunomoduladores como habitualmente venimos diciendo son cada vez más numerosos y especializados. Dado que siempre se ha tenido la máxima de que la medicina avanzará por las amplias autopistas de la prevención y dejara los vericuetos de los tratamientos, nos vemos inmersos en la actualización de las necesidades vacunales de nuestros pacientes, recomendaciones que haremos no solo en el ejercicio de una práctica clínica adecuada sino bajo la solicitud de pacientes cada vez más empoderados en la toma de decisiones en su enfermedad y tratamientos que demandaban lo mejor que pueda ofrecer el sistema sanitario. Sino también avanzando y asumiendo nuevos conceptos no solo de vacunación sino de inmunización, aunque sea temporal.

Para ello el conocimiento de tanto los tratamientos como los recursos de inmunización existentes es básico.

En la práctica clínica habitual y sobre todo en aquellas situaciones en las que además del diagnóstico y terapéutica de enfermedades de este ámbito se requiere la atención

de escenarios más amplios, artículos como este que ofrece tablas de gran concreción y de recomendaciones fácilmente entendibles son herramientas de gran utilidad en el día a día

Más que el comentario que pueda hacer os invito a revisar las tablas del artículo que está disponible para su descarga libre.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

PREVALENCIA DE ANSIEDAD, DEPRESION Y PROCESO DE ESTRES POST-TRAUMÁTICO DURANTE EL CONFINAMIENTO POR LA COVID-19 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Eslami A, Allami P, KamaliZonouzi S, et al. BMC Psychiatry 2025;25:546.

Esta revisión sistemática, registrada en PROSPERO, que siguió las indicaciones PRISMA, tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de ansiedad, depresión y situación de estrés postraumático en individuos con enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, rhus y lupus eritematoso sistémico, durante la pandemia. La estrategia de búsqueda incluyó palabras claves y términos MeSH relacionados con la COVID-19, confinamiento y trastornos de salud mental. Se realizó una búsqueda completa en las

bases de datos médicas (PubMed, Embase, Web of Science y Scopus) hasta febrero de 2023, con la que se identificaron 18 estudios que se consideraron relevantes, que incluían 9.666 participantes mayores de 18 años, de diferentes regiones geográficas. Para el manejo de la información de los estudios se utilizó la plataforma Coidence (<https://www.coidence.org/>) y participaron entre tres y cuatro evaluadores. Solo se consideraron estudios que incluyeran información sobre los síntomas mentales de los sujetos tras el confinamiento y que utilizaron escalas psicométricas validadas. El tipo de alteración mental incluyó trastornos depresivos, bipolares, peri y postraumático y obsesivo-compulsivo. Los autores concluyen que la pandemia COVID-19 ha exacerbado la ansiedad, la depresión, y el trastorno de estrés postraumáticos en sujetos con enfermedades autoinmunes, derivados de los riesgos de la infección, desatenciones sanitarias y el aislamiento social. Consideran que la naturaleza crónica de estas enfermedades, la integración del

soporte mental en la atención diaria, la mayor disponibilidad de acceso a los recursos sanitarios, y la implementación de intervenciones dirigidas a objetivos concretos, son cruciales para aliviar los efectos psicológicos a largo plazo.

Comentarios

La pandemia por la COVID-19 y las medidas de confinamiento asociadas tuvieron un profundo impacto en la salud mental, especialmente en sujetos con enfermedades crónicas. Los pacientes con enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, ya se encuentran en una situación de riesgo para alteraciones psicológicas debido a la naturaleza crónica de su enfermedad, su discapacidad física y la necesidad de tratamiento continuado por largo tiempo. El estrés añadido por la situación pandémica, incluido el temor a la infección, el acceso limitado a los cuidados sanitarios y el aislamiento social, pueden empeorar los problemas de salud física y mental en esta población (Clin Rheumatol 202 ;42:2677).

INMUNOGENICIDAD TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES: METANÁLISIS Y REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS ACTUALES

Zhang C, Zhang YQ, Liu RB, et al. *Ann Med* 2025;57:2478319. .

El objetivo de este estudio fue identificar las estrategias óptimas para los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas o situaciones de inmunodeficiencia, comparando la inmunorreacción y la efectividad de las vacunas frente al SARS-CoV-2 entre sujetos sanos y los pacientes. Se exploraron las bases de datos PubMed, Embase, y Cochrane Library para localizar estudios sobre efectividad e inmunorreacción a las vacunas frente al SARS-CoV-2 en publicaciones sobre pacientes con enfermedades autoinmunes, publicada hasta octubre de 2.022. La calidad de cada estudio incluido se evaluó de forma independiente por los revisores mediante la herramienta de evaluación de calidad de los estudios del National Institutes of Health y se usó el programa estadístico Stata 15.0 para el análisis estadístico. Se registraron un total de 84 estudios. El resultado de este metaanálisis post-vacunación resulta favorable a los controles sanos, con respecto a la respuesta serológica (riesgo relativo, $RR=0.88$, $IC95\%: 0.86-0.91$), respuesta de anticuerpos ($RR=0.90$, $IC95\%: 0.87-0.94$), e incidencia de inmunoglobulina IgG seropositiva ($RR=0.74$, $IC95\%: 0.69-0.80$) frente a los pacientes. Los pacientes con enfermedades autoinmunes desarrollan menor cantidad de IgG (media estándar de la diferencia, $MED=-0.64$; $IC95\%: -0.84-0.43$) y menor nivel del título de anticuerpos ($MED=-1.39$; $IC95\%: -2.30-0.49$) que los sujetos sanos en AU/ml. Se llevaron a cabo análisis estratificados en función

de los diferentes factores referidos en los estudios con información a texto completo, tales como tipo de enfermedad, tratamiento inmunosupresor, dosis de vacunación, tipo y subtipo de vacuna e historia de enfermedad por SARS-CoV-2.

Comentarios

Los autores concluyen que los sujetos que están inmunocomprometidos y reciben más vacunaciones muestran peores respuestas humorales e incidencia de seropositividad tras la vacunación frente al SARS-CoV-2 que los sujetos sanos. Aunque parecería que los pacientes con enfermedades autoinmunes no se ven favorecidos por la vacunación frente al SARS-CoV-2, su efectividad es similar a la de la población sana. También plantean que los pacientes inmunocomprometidos deberían recibir una mejor pauta de vacunación frente al SARS-CoV-2, teniendo en consideración los diferentes subtipos de vacunas, las dosis, las variantes de interés y los inmunoensayos tras la vacunación.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS

Sabaghian T, Kharazmi AB, Omid F, et al. *Immun Inflamm Dis* 2025;13:e70134.

Esta revisión sistemática evalúa el papel de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) en la COVID-19, enfocándose en sus potenciales implicaciones clínicas. Para esta revisión sistemática se utilizaron las instrucciones PRISMA. Se valoraron estudios que plantearan relacionar los aPL y la COVID-19. Se utilizaron las bases de datos PubMed/Medline, Embase, y Scopus para localizar estudios relevantes hasta el 22 de diciembre de 2.024. Los criterios de inclusión consideraron estudios que implicaran pacientes diagnosticados de COVID-19 con información sobre los aPL. El riesgo de sesgo se

evaluó en los estudios individuales mediante el “Joanna Briggs Institute appraisal tool”. El estudio incluyó 59 publicaciones con un total de 28.489 con COVID-19. Se midieron los aPL en 14.498 pacientes con COVID-19. Se observó que 50.84% de los pacientes presentaron positividad para los aPL. Varios tipos de anticuerpos, incluidos anticardiolipina, anti-beta2 glicoproteínas y anticoagulante lúpico, mostraron tasas de prevalencia en pacientes con trombosis. La frecuencia global de aPL en pacientes con trombosis fue de 38.55%. Los autores concluyen que la presencia de aPL en una proporción significativa de pacientes con COVID-19 destaca la necesidad de una investigación detallada sobre su papel en los fenómenos trombóticos y consideran que su estudio plantea posibles vías de intervención dirigida en estos pacientes. No obstante, abogan por más investigación que aclare la situación con vistas a la elaboración de estrategias eficaces.

Comentarios

Las posibles implicaciones clínicas de esta revisión pueden ser importante en varios sentidos. Como se ha indicado, destacan la importancia de analizar la presencia de aPL en los pacientes con COVID-19, en especial aquellos con factores de riesgo de trombosis. La detección temprana de aPL puede identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones de anticoagulación, lo que supone la posibilidad de prevenir complicaciones graves, tales como el embolismo pulmonar o el ictus. Hay algunas limitaciones en esta revisión sistemática. La amplia diversidad de diseños en los estudios incluidos, la variedad de poblaciones seleccionadas y las diferentes metodologías aplicadas, hace difícil establecer comparaciones entre ellos o generalizar las conclusiones obtenidas. También, la amplia variación en las características de los participantes, los centros sanitarios y las localizaciones geográficas, influyen en la consistencia de los hallazgos obte-

nidos en los distintos estudios. Esto supone la necesidad de ser precavidos a la hora de interpretar el conjunto de datos que se resumen en el estudio y en general en las revisiones sistemáticas y hace deseable profundizar en el problema con una aproximación más estandarizada que mejore la fiabilidad y aplicabilidad de estos hallazgos en la práctica clínica.

VACUNA COVID-19 Y RIESGO DE BROTE EN ARTRITIS INFLAMATORIAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METANÁLISIS

Hoxha A, Striani G, Lovisotto M, et al.
Front Immunol 2024;15:1503895.

Esta revisión sistemática de la literatura con metanálisis resume la información sobre brotes de enfermedad articular y efectos adversos tras la inmunización frente a la COVID-19. Hubo 9.843 (99.7%) pacientes que fueron vacunados para la COVID-19: 6.567 (66.7%) tenían artritis reumatoide y 3.276 (33.3%) espondiloartritis. Evaluaron la literatura de forma independiente dos investigadores, revisando las bases de datos Pubmed, Scopus, y EMBA-SE, desde el 22 de marzo de 2.020 al 30 de septiembre de 2.023. Para establecer la medida del efecto se utilizó un modelo de efectos aleatorios y se calculó la odds ratio con el intervalo de confianza al 95%, midiendo el riesgo de enfermedad articular y de eventos adversos. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos para evaluar el riesgo de brote de enfermedad en las diferentes enfermedades articulares, así como los efectos adversos. La heterogeneidad de los resultados de los distintos estudios se midió con el estadístico I². La tasa global de brotes fue mayor en la artritis reumatoide (9.1% vs. 5.3%). No obstante, el análisis combinado no mostró riesgo aumentado de brote articular tras la vacunación

frente a la COVID-19 en pacientes con artritis reumatoide frente a las espondiloartritis [OR 0.88, IC95%: 0.77-1.00]. Además, el análisis de subgrupos mostró mayor riesgo de brotes articulares en la artritis psoriásica frente a la artritis reumatoide [OR 0.79, IC95%: 0.68-0.93, p=0.004]. El análisis combinado no mostró mayor riesgo de efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide frente a las espondiloartritis [1.02, IC95%: 0.63-1.65]. Los autores concluyen que en este metanálisis solo se observó mayor riesgo de brote articular en los pacientes con artritis psoriásica frente a los de artritis reumatoide.

Comentarios

Aunque las vacunas frente a la COVID-19 pueden suponer problemas para los pacientes con artritis inflamatorias, el riesgo no se ha estudiado hasta el momento. Este metanálisis no encuentra diferencias entre las diferentes formas de artritis inflamatorias estudiadas, salvo mayor riesgo de brotes en la artritis psoriásica, sin que diferencias por lo que respecta a los efectos adversos. El carácter retrospectivo de los estudios incluidos en la revisión y su relativamente pequeño tamaño son dos debilidades al interpretar estos resultados.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO Y PATOGENIA DEL NEURO-BEHÇET A TRAVÉS DE LOS BIOMARCADORES

Haoting Zhan, Linlin Cheng, Yongzhe Li. *Inmunología clínica y experimental*, Volumen 219, Número 1, 2025, uxae123, <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/10.1093/cei/uxae123>

El neuro-Behçet (NB), es una manifestación grave y poco común de la enfermedad de Behçet (EB). Se clasifica en parenquimatoso (p-NB) cuando afecta al tronco encefalo y corteza cerebral, y no parenquimatoso (no-p-NB), cuando se manifiesta con trombosis venosa

cerebral o aneurismas arteriales. Tiene dos formas de presentación posible, la aguda y la crónica progresiva, con diferente perfil clínico y respuesta a tratamiento. La diferenciación entre ambas y el diagnóstico diferencial con otras encefalopatías inflamatorias como la esclerosis múltiple (EM) o la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGAD) no siempre es fácil. El diagnóstico de NB siempre se ha basado en criterios clínicos, resonancia nuclear magnética (RNM) y análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero es de rigor decir que faltan biomarcadores específicos que ayuden en la tarea. **Este estudio se centra en resu-**

mir la evidencia disponible de un área de investigación emergente en NB, donde los biomarcadores en LCR cobran importancia en el diagnóstico y en la comprensión de la patogenia de la enfermedad.

Hace años que contamos con biomarcadores bien documentados, como los recuentos celulares y la interleucina 6 (IL-6) en el LCR, con alta sensibilidad y especificidad para diferenciar NB agudo de progresivo crónico. La IL-6 en LCR es la molécula más investigada, asociada con la actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento y resultados a largo plazo. Las bandas intratecales de IgG oligoclonal (BOC) se encuentran en el 95% de los pacientes con EM, y los anticuerpos anti-MOD aparecen en la MOGAD, ambos decisivos para diferenciarlas del NB donde, por su parte, el LCR es más inflamatorio, con más pleocitosis polimorfonuclear, y niveles más altos de IL-6 e IL-10.

Más allá de todo esto, se han buscado otros biomarcadores más específicos que demuestren la existencia de neuroinflamación y neurodegeneración en el NB. Entre los biomarcadores de inflamación, están los relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) y de la proteína ácida inmunosupresora (IAP) producidas por linfocitos T, reflejan la activación de macrófagos y su elevación se ha correlacionado con actividad de la enfermedad. El aumento de CXCL10 y CCL2 en LCR refleja reclutamiento de neutrófilos y macrófagos. La elevación de citocinas (IL-10, IL-6 e IL-17), de factores de transcripción T-bet/GATA-3 y del receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico (ROR)- γ t/Foxp3 en LCR reflejan la intervención del eje Th1/Th2 y Th17/Treg. El aumento del factor activador de células B de la familia TNF (BAFF) y la síntesis intratecal de IgA/IgM, reflejan la implicación de células B. Hay, además, autoanticuerpos específicos como el anti- α B-cristalina, el anti-homólogo del transporta-

dor mitocondrial (Mtch1) y la anti-proteína de choque térmico mico-bacterias 65 (Hsp65), que se han implicado en procesos de desmielinización y respuesta autoinmune. Otros biomarcadores reflejan fenómenos de destrucción y degeneración del sistema nervioso central. La cadena ligera del neurofilamento (NFL), una proteína citoplasmática neuronal, la b2-microglobulina (B2MG), presente en neuronas y células gliales, y la proteína MBP, una proteína específica del tejido nervioso, están elevadas en el NB frente a otras enfermedades inflamatorias neurológicas como la EM.

Todos estos biomarcadores, presentes en el NB, permitirían diferenciar esta afección de enfermedades como la EM. También podrían ayudar a distinguir el p-NB, donde hay pleocitosis y elevación de proteínas, y niveles más altos de IgG, IL-6 y NFL, frente al no-p-NB. Pero si hay una circunstancia donde los biomarcadores son cruciales, es la distinción entre la forma aguda y crónica progresiva de NB. Aunque está elevada en ambas formas, los niveles de IL-6 disminuyen francamente en el NB crónico progresivo después de tratarlo con infliximab. Los niveles de BAFF están más elevados en el LCR de los pacientes con formas crónico-progresivas que en las agudas reflejando el papel de las células B en esta etapa.

Los autores concluyen que los biomarcadores ayudan a comprender, en última instancia, la inmunopatogenia del NB, y elaboran un diagrama hipotético (ver en el artículo) que explica las distintas partes del proceso y sus biomarcadores correspondientes. El comienzo es una perivascularitis sustentada por inflamación aguda, con participación de linfocitos, neutrófilos y citoquinas, que acaban destruyendo la barrera hematoencefálica llevando, con el tiempo, a la desmielinización, destrucción axonal y disfunción neurológica progresiva. Advierten sobre la necesidad de ampliar conocimientos utilizando plataformas proteómicas de alto rendimiento.

Comentarios

Este trabajo de inmunología aborda el desafío de desentrañar la inmunopatogenia de una complicación grave de la EB, y nos hace el trabajo de recopilar y estructurar toda la información publicada de biomarcadores en suero y en LCR en pacientes afectados de NB en cada una de sus fases. El diagrama hipotético que elaboran y plasman al final del artículo, es muy gráfico y permite comprender “de un vistazo” toda la información que desarrollan en el texto y que a nosotros, los clínicos, nos cuesta tanto entender. El resumen es minucioso y bonito de leer, y ofrece perspectivas de aplicabilidad muy interesantes cuando podamos integrar estas moléculas como marcadores de diagnóstico y actividad en el NB, algo necesario si queremos enfrentar el tratamiento con precisión.

¿APREMILAST O ANTI-TNF PARA LAS ÚLCERAS ORALES REFRACTARIAS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET? UN ESTUDIO COMPARATIVO

Lopalco G, Morrone M, Venerito V, y colaboradores. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(3):1302-1308. doi: 10.1093/rheumatology/keae274.

Las aftas orales y úlceras genitales recurrentes son las manifestaciones más comunes y distintivas de la enfermedad de Behçet (EB) y pueden llegar a afectar notablemente la calidad de vida de los pacientes. Su tratamiento suele comenzar con medidas tópicas y colchicina, combinado a veces con azatioprina, pero, a menudo, la severidad del cuadro requiere la utilización de fármacos más potentes como anti-TNF y apremilast (APR). Ambos son eficaces en este tipo de afectación, sin embargo, ningún estudio ha evaluado cuál de las dos alternativas es mejor. Este

trabajo se centra en comparar la eficacia y seguridad de anti-TNF y APR en el control de las aftas orales de la EB.

El estudio es retrospectivo e incluyó a 78 pacientes procedentes de siete centros de reumatología terciarios (seis italianos y uno español), tratados entre diciembre de 2016 y diciembre de 2021 con anti-TNF o APR, mismo número en cada grupo, para úlceras orales activas (definidas como la presencia de ≥ 2 aftas en la evaluación inicial). Evalúan primariamente la ausencia de úlceras orales a los 3 y 6 meses de tratamiento, pero también la respuesta de las úlceras genitales y de los síntomas articulares.

La mayoría de los pacientes eran mujeres (69,2%), y la edad promedio al diagnóstico de 33 años. Los tratamientos previos incluyeron corticoides (73,1%), azatioprina (46,2%), colchicina (30,8%) y metotrexate (15,4%). Dentro del grupo anti-TNF, los fármacos más usados fueron adalimumab e infliximab. Los anti-TNF mostraron un uso más frecuente en manifestaciones graves de la enfermedad, como uveítis, afectación gastrointestinal, complicaciones vasculares y neurológicas, en comparación con APR, que tuvo tasas significativamente menores en estas áreas.

A los tres meses de tratamiento, ambos grupos mostraron una reducción significativa en las úlceras orales, que se mantuvo a los seis meses, sin diferencias notables entre ambos tratamientos. Los dos fármacos fueron igualmente eficaces en la reducción de las úlceras genitales. Los síntomas articulares, presentes en 24 de los pacientes, mejoraron significativamente a los tres meses en el grupo anti-TNF, pero no en grupo APR. A los 6 meses, ambos redujeron la afectación articular, aunque el anti-TNF obtuvo mejoras estadísticamente significativas comparado con el inicio de tratamiento. APR consiguió una mayor reducción en la dosis de corticoides a los 3 y 6 meses en comparación con anti-TNF. Finalmente, APR tuvo una mayor tasa de abandono a los

tres meses principalmente por efectos secundarios gastrointestinales, mientras que las interrupciones a los 6 meses, dos pacientes en cada grupo, ocurrieron por ineficacia.

Los autores concluyen que APR y anti-TNF son eficaces para el tratamiento de las úlceras orales refractarias en la EB. Los anti-TNF pueden ofrecer beneficios adicionales para otras manifestaciones de la enfermedad, mientras que APR es preferible para fenotipos más leves, con la ventaja de reducir la dependencia de corticoides. La elección de uno u otro debe estar basado en las características clínicas individuales y la gravedad de la enfermedad.

Comentarios

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó en julio de 2019 el uso de APR 30 mg dos veces al día para el tratamiento de las aftas orales en la EB en base a los resultados de un

ensayo clínico. Desde entonces, el fármaco se ha incluido en todos los algoritmos de decisión terapéutica para el fenotipo mucocutáneo de la enfermedad, aunque no está claro en qué orden lo ubicamos, si antes o después de los anti-TNF. Este es el primer trabajo que compara ambos tratamientos, aunque lo haga de forma indirecta. Su valor, desde nuestro mi punto de vista, es el de resaltar la necesidad de adoptar un enfoque individualizado, tan decisivo siempre en esta enfermedad. Los anti-TNF parecen ser adecuados en casos graves, con mayor afectación orgánica y, en general, en todos aquellos casos donde se requiere un efecto rápido, mientras que APR sería más ventajoso en formas más leves. Ciertamente, como dicen los autores, se requieren estudios de cohortes más numerosas que permitan evaluar respuestas específicas y eficacia a largo plazo de cada modalidad de tratamiento.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación
Jiménez
Rodríguez



Paloma
Rivera
de Zea



Carmen
Alba
Linero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

FILGOTINIB EN UVEÍTIS ACTIVA NO INFECCIOSA

Srivastava SK, Watkins TR, Nguyen QD, et al.

JAMA Ophthalmol. 2024;142(9):789-797

Resumen: el objetivo de este trabajo fue estudiar la eficacia y seguridad del filgotinib (inhibidor preferencial del JAK1) en el tratamiento

de las uveítis no infecciosas. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, fase 2, doble ciego en el que los pacientes (116) presentaban uveítis intermedia no infecciosa, uveítis posterior o panuveítis, tras dos semanas de tratamiento con prednisona oral (10- 60 mg/ día). Debido a la finalización prematura del ensayo por causas ajenas a la eficacia o seguridad del fármaco,

el seguimiento fue de 24 semanas, aunque en un inicio el objetivo se había planteado en 52 semanas. Los resultados de este estudio demostraron que filgotinib disminuyó el riesgo del fallo de tratamiento en los pacientes con uveítis intermedia, posterior o panuveítis no infecciosa activa, frente al placebo.

Comentarios: a pesar de la prematura finalización del ensayo (según los autores debido a causas financieras, y no por seguridad ni eficacia del fármaco), se demostró que en la semana 24 de seguimiento, una proporción significativamente menor de pacientes tratados con filgotinib presentó fallo de tratamiento, comparado con placebo, así como menor disminución de agudeza visual (AV), grosor macular central y celularidad en cámara anterior, lo cual sugiere la eficacia de este fármaco para esta indicación. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto al haz vítreo entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. Los principales fallos de tratamiento en el grupo de pacientes tratados con filgotinib fueron el empeoramiento del haz vítreo y de la mejor AV corregida (31.2 % de los pacientes tratados con filgotinib). En comparación, el ensayo VISUAL I con adalimumab, demostró un 36% de pacientes que presentaron fallo de tratamiento por estas causas, aunque con un seguimiento de 80 semanas. Por otra parte, la incidencia de efectos adversos fueron similares en el grupo placebo y en el grupo de tratamiento; durante el seguimiento, ningún paciente presentó los efectos adversos graves que han sido descritos con los inhibidores JAK (por ejemplo tromboembolismo, tumores malignos, perforación gastrointestinal), aunque esto podría deberse al limitado tamaño muestral. Serían necesarios más ensayos clínicos, que incluyeran mayor número de pacientes y un seguimiento a más largo plazo, para demostrar si los pacientes con uveítis tienen menor predisposición a presentar estos eventos, respecto a pacientes con otras patologías. Otra limitación del estudio podría estar relacionada con el mecanismo de acción de filgotinib en uveítis, ya que aunque está descrito como un fármaco que inhibe preferentemente el JAK1, no está claro qué otras citocinas podrían estar involucradas. También sería interesante estudiar la eficacia de filgotinib en pacientes con patologías que presentan uveítis asociada, como sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, etc.

nos, perforación gastrointestinal), aunque esto podría deberse al limitado tamaño muestral. Serían necesarios más ensayos clínicos, que incluyeran mayor número de pacientes y un seguimiento a más largo plazo, para demostrar si los pacientes con uveítis tienen menor predisposición a presentar estos eventos, respecto a pacientes con otras patologías. Otra limitación del estudio podría estar relacionada con el mecanismo de acción de filgotinib en uveítis, ya que aunque está descrito como un fármaco que inhibe preferentemente el JAK1, no está claro qué otras citocinas podrían estar involucradas. También sería interesante estudiar la eficacia de filgotinib en pacientes con patologías que presentan uveítis asociada, como sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, etc.

nos, perforación gastrointestinal), aunque esto podría deberse al limitado tamaño muestral. Serían necesarios más ensayos clínicos, que incluyeran mayor número de pacientes y un seguimiento a más largo plazo, para demostrar si los pacientes con uveítis tienen menor predisposición a presentar estos eventos, respecto a pacientes con otras patologías. Otra limitación del estudio podría estar relacionada con el mecanismo de acción de filgotinib en uveítis, ya que aunque está descrito como un fármaco que inhibe preferentemente el JAK1, no está claro qué otras citocinas podrían estar involucradas. También sería interesante estudiar la eficacia de filgotinib en pacientes con patologías que presentan uveítis asociada, como sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, etc.

DIGESTIVO



Beatriz
Zúñiga de Mora
Figueroa



Javier
García
Verdejo



María del Pilar
Martínez
Tirado

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario
San Cecilio, Granada

INFECCIÓN POR VIH ESTÁ ASOCIADA CON CURSO BENIGNO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL REGISTRO ENEIDA

Calafat M, Suria C, Mesonero F, de Francisco R, et al. Am J Gastroenterol. 2025 Feb;120(2):431–9. doi:10.14309/ajg.0000000000002965.

La coexistencia entre la infección por VIH y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es poco frecuente. Los pacientes con VIH suelen estar excluidos de los en-

sayos clínicos de EII, y la evidencia en vida real es limitada. Por un lado, la EII se caracteriza por una respuesta inmune exacerbada que produce inflamación crónica del tracto digestivo, mientras que el VIH induce una inmunodeficiencia progresiva, especialmente por la depleción de linfocitos CD4+. Esta pérdida marcada de células CD4+ podría atenuar la inflamación intestinal típica de la EII y modificar su historia natural hacia un curso más benigno. Sin embargo, el VIH también induce disbiosis, lo que puede exacerbar la activación inmune local y sis-

témica, contrarrestando el efecto inmunosupresor. Además, el manejo terapéutico de la EII, que frecuentemente requiere inmunosupresores y agentes biológicos, se ve condicionado en pacientes con VIH, ya que su uso puede incrementar el riesgo de infecciones oportunistas.

Por ello, el estudio se propone analizar cómo influye el VIH en el fenotipo, tratamiento y aparición de infecciones oportunistas en pacientes con EII.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, tipo caso-control, basado en el regis-

tro nacional ENEIDA (Estudio Nacional sobre los Determinantes Genéticos y Ambientales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal), coordinado por el grupo español GETECCU.

Se incluyeron un total de 364 pacientes con EII, 91 con EII y VIH (grupo VIH-EII) y 273 controles con EII sin VIH. El grupo VIH-EII mostró una mayor frecuencia de proctitis en colitis ulcerosa y una mayor localización colónica en Crohn, junto con menos manifestaciones extraintestinales en comparación con los controles. En cuanto al tratamiento, los pacientes VIH-EII recibieron menos terapias inmunosupresoras no biológicas (37.4% vs. 57.9%; $p = 0.001$) y biológicas (26.4% vs. 42.1%; $p = 0.007$). No obstante, desarrollaron más infecciones oportunistas que los controles. En el análisis multivariante, la infección por VIH (OR: 4.765) y

la presencia de comorbilidades (OR: 2.445) fueron factores de riesgo independientes para infecciones oportunistas independientemente del tratamiento recibido.

Los resultados destacan que los pacientes con VIH-EII tienen un fenotipo menos agresivo y con menos complicaciones que el grupo control. Los autores lo justifican por la inmunosupresión funcional, principalmente por la pérdida de CD4+, y por los mecanismos inmunometabólicos similares a los del envejecimiento inducidos por el VIH.

Este curso más benigno de la enfermedad, junto con una actitud conservadora por parte de los clínicos, motivado por el riesgo a aumentar las infecciones, conlleva un menor uso de terapias biológicas e inmunosupresoras en este grupo. Sin embargo, el estudio demuestra que el mayor riesgo de infecciones oportu-

nistas en pacientes con VIH-EII se debe principalmente a la inmunodeficiencia inducida por el VIH, y la carga de comorbilidades, y no al uso de inmunosupresores o terapias biológicas.

Comentarios

Este artículo, pese a sus limitaciones, confirma el curso más leve de la EII en este grupo de pacientes, y los autores proponen varios mecanismos inmunológicos muy interesantes que podrían explicarlo.

Por otro lado, es especialmente relevante que el mayor riesgo de infecciones oportunista en estos pacientes se deba a la inmunodeficiencia inducida por el VIH y las comorbilidades presentes, y no al tratamiento con inmunosupresores o terapias biológicas. Por ello, es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes, independientemente del tratamiento recibido.

Estimados Asociados:

¡No olvidéis que nos podemos comunicar también a través de Facebook y X!

Agradecemos a la doctora Martín Gómez (Dorita, para los amigos), nuestra Coordinadora de Relaciones con otras Asociaciones, su iniciativa de abrir las comunicaciones en las redes.

Colgaremos información actualizada sobre eventos e investigaciones, tanto de la AADEA como del mundo de las Enfermedades Autoinmunes en general.

Síguenos e interacciona con nosotros.

¡Juntos aprenderemos más y mejor!





Próximos eventos:

XVII Curso de Actualización en Patología Autoinmune de la AADEA

Málaga, del 21 al 22 de noviembre de 2025.

INMUNOTERAPIA CELULAR EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Webinar en Nefritis Lúpica

17:00h - 19:00h, 18 de Noviembre de 2025

PROGRAMA DEL WEBINAR

Moderador:

Dra. Adoración Martín Gómez.

Nefrología. H. Poniente. El Ejido (Almería).

Nefritis Lúpica en Adolescencia.

Dra. Mercedes López González.

Nefro Pediatra. H. Vall D' Hebron. Barcelona.

Nefritis Lúpica y Embarazo.

Dr. Guillermo Ruiz Irastorza.

Medicina Interna. H. Cruces. Bilbao.

Experiencia vida real Voclosporina.

Dr. Miguel Ángel Suárez Santisteban.

Nefrólogo. H. Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres).

Condiciones de financiación de Voclosporina.

Enrique Martínez de la Plata.

Farmacéutico. H. Clínico San Cecilio (PTS). Granada.

XIII CONGRESO DE LA AADEA

Jerez de la Frontera (*Hotel Sherry Park*). Del 18 al 20 de febrero de 2026.



Más información e inscripciones en aadea.es