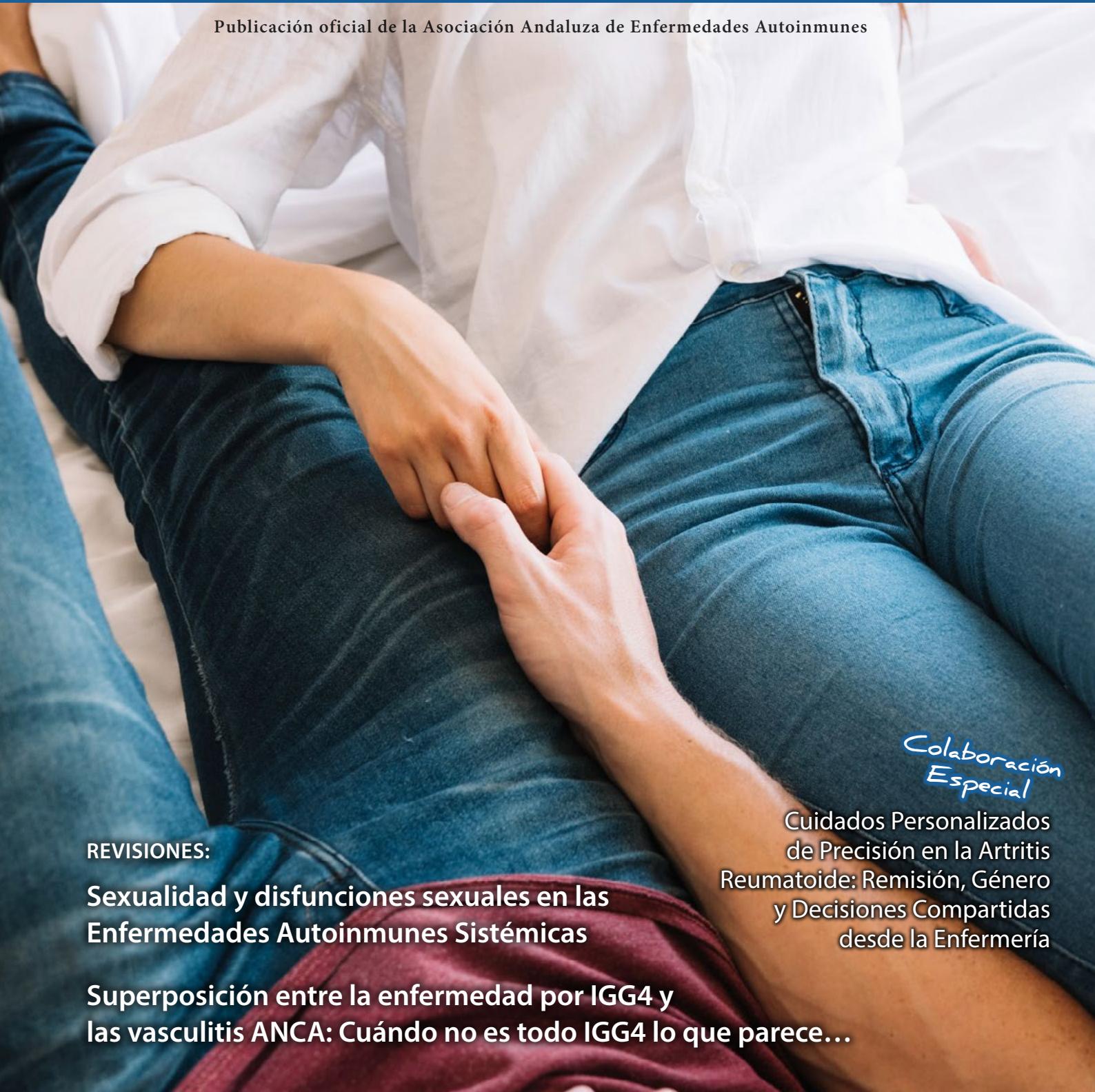


# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## Colaboración Especial

Cuidados Personalizados de Precisión en la Artritis Reumatoide: Remisión, Género y Decisiones Compartidas desde la Enfermería

### REVISIONES:

**Sexualidad y disfunciones sexuales en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas**

**Superposición entre la enfermedad por IGG4 y las vasculitis ANCA: Cuándo no es todo IGG4 lo que parece...**

### Literatura Comentada:

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

<b>3 Presentación</b> Norberto Ortego Centeno	<b>30 Síndrome Antifosfolipídico</b> José Luis Rodríguez García	<b>53 Enfermedad relacionada con IgG4</b> Cristina Borrachero Garro Ignacio Martín Suárez
<b>REVISIONES</b>		
<b>4 Sexualidad y disfunciones sexuales en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas</b> José Luis Callejas Rubio Gerard Espinosa Marta García Morales	<b>36 Síndrome de Sjögren</b> Mónica Zamora Pasadas Isabel Sánchez Berná Nuria Navarrete Navarrete	<b>54 Nefrología</b> Ana Ávila Bernabéu Adoración Martín Gómez María del Mar Castilla Castellano
<b>13 Superposición entre la enfermedad por IGG4 y las vasculitis ANCA: Cuándo no es todo IGG4 lo que parece...</b> María Patricia Solana Hidalgo Sandra Gregorio Malagón	<b>38 Esclerodermia</b> Raquel Ríos Fernández Marta García Morales Norberto Ortego Centeno	<b>59 Miopatías Inflamatorias</b> Francisco José García Hernández Julio Sánchez Román Rocío González León
<b>LITERATURA COMENTADA</b>	<b>39 Genética</b> Laura Martínez Gutiérrez Javier Martín Ibáñez	<b>62 Enfermedad de Behcet</b> Gracia Cruz Caparrós
<b>22 Artritis Reumatoide</b> Manuel Tenorio Martín	<b>41 Radiología en Enfermedades Autoinmunes</b> Carmen Pérez Valencia	<b>64 Farmacia Hospitalaria</b> Joaquín Borrás Blasco Silvia Cornejo Uixeda Nuria Monteagudo Martínez
<b>24 Lupus Eritematoso Sistémico</b> María del Mar Ayala Gutiérrez Enrique de Ramón Garrido	<b>43 Pediatría</b> María José Lirola Cruz Marta Cano Cabrera	<b>68 Inflamación Ocular</b> Encarnación Jiménez Rodríguez Paloma Rivera de Zea Carmen Alba Linero
	<b>44 Enfermedades Autoinflamatorias</b> Inés Losada López Juan González Moreno	<b>69 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes</b> María del Mar Ayala Gutiérrez Enrique de Ramón Garrido
	<b>46 Hipertensión Pulmonar</b> Francisco José García Hernández Julio Sánchez Román Rocío González León	<b>72 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes</b> Enrique de Ramón Garrido
	<b>48 Vasculitis</b> José Luis Callejas Rubio Manuela Moreno Higuera	<i>Colaboración Especial</i>
	<b>50 Infecciones y Autoinmunidad</b> Javier de la Hera Fernández Leopoldo Muñoz Medina	<b>76 Enfermería y Enfermedades Autoinmunes</b> Rosa María Piñeiro Albero

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

## CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 18, Volumen 3. Diciembre 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, María del Mar Ayala Gutiérrez, Cristina Borrachero Garro, Joaquín Borrás Blasco, José Luis Callejas Rubio, Marta Cano Cabrera, María del Mar Castilla Castellano, Silvia Cornejo Uixeda, Gracia Cruz Caparrós, Javier de la Hera Fernández, Enrique de Ramón Garrido, Gerard Espinosa, Marta García Morales, Francisco José García Hernández, Juan González Moreno, Rocío González León, Sandra Gregorio Malagón, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Javier Martín Ibáñez, Ignacio Martín Suárez, Adoración Martín Gómez, Laura Martínez Gutiérrez, Nuria Monteagudo Martínez, Manuela Moreno Higuera, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Carmen Pérez Valencia, Rosa María Piñeiro Albero, Paloma Rivera de Zea, Raquel Ríos Fernández, José Luis Rodríguez García, Isabel Sánchez Berná, Julio Sánchez Román, María Patricia Solana Hidalgo, Manuel Tenorio Martín, Mónica Zamora Pasadas.

Imagen de portada: Freepic

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMOQUINTO NÚMERO

Estimados amigos:

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos. Además de los habituales comentarios sobre la literatura actual relacionada con las enfermedades autoinmunes, en este número contamos con dos artículos de fondo de gran interés. El primero de ellos trata sobre la sexualidad en las enfermedades autoinmunes y ha sido escrito por los doctores José Luis Callejas Rubio, Gerard Espinosa Garriga y Marta García Morales, del Hospital San Cecilio de Granada y del Hospital Clinic de Barcelona. Aborda un aspecto que la mayoría de los médicos solemos pasar por alto en la práctica diaria, pero que preocupa a nuestros pacientes y que, una vez que hemos conseguido un mejor control de las enfermedades autoinmunes en sí, deberíamos tener en cuenta, al igual que hemos hecho con otros aspectos, como las comorbilidades o la alimentación. El otro artículo, a partir de la discusión de un caso clínico, trata sobre la interesante asociación entre la enfermedad relacionada con la IgG4 y las vasculitis ANCA, y ha sido escrito por María Patricia Solana Hidalgo y Sandra Gregorio Malagón, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Son Llàtzer de Palma.

Esperamos que este número sea de su agrado.



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

## REVISIÓN



José Luis  
Callejas Rubio<sup>1</sup>



Gerard  
Espinosa<sup>2</sup>



Marta  
García Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

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

# SEXUALIDAD Y DISFUNCIONES SEXUALES EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

## INTRODUCCIÓN

En este artículo vamos a revisar un aspecto fundamental en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), como es la sexualidad, y que, en la mayoría de las ocasiones, ya sea por sobrecarga laboral, falta de tiempo en consultas, falta de confianza de los pacientes por seguir siendo un tema “tabú”, etc., pasa desapercibido para el clínico, lo que repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

La respuesta sexual y las disfunciones sexuales van a estar influenciadas, como veremos a continuación, por diversos factores, unos inherentes a la propia EAS y otros a la forma de afrontarlas personalmente.

y la orientación sexual. Se vivencia y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales. La sexualidad puede incluir todas estas dimensiones, no obstante, no todas ellas se vivencian o se expresan siempre. La sexualidad está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales<sup>3</sup>. Se podría resumir diciendo que la sexualidad es el conjunto de fenómenos biológicos, psicológicos y culturales que determinan el comportamiento sexual del individuo.

Llama la atención que, en la definición de la RAE, a diferencia de la propuesta por la OMS, no se incluyen los aspectos psicológicos ni culturales, a pesar de estar aceptado que la sexualidad es un aspecto complejo de la vida humana que no se limita a las relaciones sexuales. Tanto es así, que la sexualidad determina roles de género, el comportamiento y la identidad de cada uno, las diferencias físicas y psicológicas y el estilo de vida en todas las edades (desde la fecundación hasta la muerte) y etapas de la vida (incluidas la salud y la enfermedad), pero se manifiesta y se vivencia de forma diferente según el momento en el que se encuentre el individuo. La sexualidad es una necesidad básica del ser humano, y aunque es posible reprimirla o negarla, no lo es anularla, y de todas las posibilidades de expresarla, el coito es solo una de ellas, pero no la única.

## CONCEPTO DE SEXUALIDAD

Definir “sexualidad” es complejo. Existen varias definiciones, muy diferentes entre ellas, dependiendo de la fuente. De todas, nos gustaría destacar las siguientes:

- a) Definición del Diccionario de la Real Academia Española (RAE): 1. f. Conjunto de condiciones anatómicas y fisiológicas que caracterizan a cada sexo. 2. f. Apetito sexual, propensión al placer carnal.
- b) Definición OMS (2006)<sup>1</sup>: “...un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de su vida. Abarca al sexo, las identidades y los papeles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción

Por lo tanto, podemos resumir diciendo que la sexualidad es parte esencial de las personas, una parte integral del ser humano.

Aunque con frecuencia sexualidad y sexo se usan como sinónimos, no lo son. Ya Freud los diferenció en 1936 diciendo que: "El sexo es lo que hacemos y sexualidad es lo que somos". La OMS define sexo como «las características biológicas que definen a los seres humanos como hombres o mujeres». Aunque estos conjuntos de características biológicas no son excluyentes entre sí, ya que hay personas que poseen características de ambos conjuntos, estos tienden a diferenciar a los seres humanos como hombres o mujeres".

## RESPUESTA SEXUAL

Los primeros estudios científicos sobre sexualidad los hicieron Masters y Johnson (ginecólogo y psicóloga, respectivamente) en 1962<sup>2</sup>. Su principal estudio consistió en observar a 382 mujeres y a 312 hombres durante la actividad sexual, tanto en parejas como de forma individual. Con esto consiguieron definir lo que ellos llamaron respuesta sexual como "el modo en que cada persona reacciona y responde al estímulo sexual"

Distinguieron cuatro fases en la respuesta sexual:

- excitación,
- meseta,
- orgasmo y
- fase de resolución;

que se reflejan en la figura 1, y describieron de forma detallada todos los cambios físicos que se observaron en cada una de ellas (aumento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, sudoración, lubricación vaginal, rubor sexual, contracciones musculares en distintas localizaciones, aumento de las mamas y genitales, etc.).



Figura 1. fases de la respuesta sexual

Más tarde, entre 1977 y 1979, la sexóloga Helen Kaplan dividió la respuesta sexual en tres fases: deseo, excitación y orgasmo, y todos los cambios físicos descritos por Masters y Johnson los resumió en dos: una vasoconstricción genital seguida de una miotonia generalizada<sup>3</sup>. A pesar de todas estas clasificaciones, en la actualidad se sigue aceptando la definición de respuesta sexual propuesta por Master y Johnson y las fases que diferenciaron, a las que, tal y como ya hizo Kaplan, se añade una fase previa a las cuatro ya descritas, la fase de deseo, definido como "el impulso que lleva a una persona a buscar que se produzca la unión sexual".

Además, a diferencia de los estudios anteriores, se reconoce la importancia de los factores psicológicos y culturales, como ya vimos en la definición de sexualidad propuesta por la OMS, y que en la sexualidad femenina son especialmente influyentes. Teniendo en cuenta todo esto, se podría esquematizar la respuesta sexual según se entiende en la actualidad de la siguiente forma (*siguiente página*)

Sin embargo, y aunque se intente esquematizar y generalizar, cada ser humano vive su sexualidad de manera única e individual, y no existen normas ni modelos a seguir.

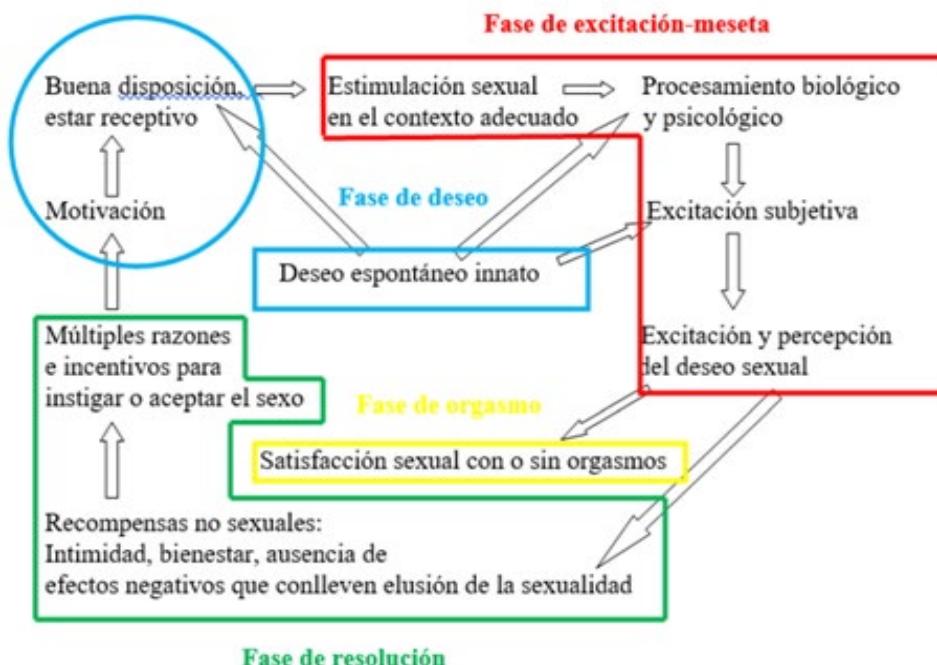
## SALUD SEXUAL

El avance del conocimiento nos muestra que los problemas de la sexualidad humana son más profundos e importantes para el bienestar y la salud de los individuos de lo que se había admitido anteriormente, y que la ignorancia de las cuestiones sexuales y las nociones erróneas sobre las mismas guardan estrecha relación con diversos problemas de salud y con el deterioro de la calidad de vida.

En 2006 la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup> definió salud sexual como «...un estado de bienestar físico, mental y social en relación con la sexualidad, la cual no es la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. La salud sexual requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de toda coacción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud.»

El aspecto novedoso de esta definición es que incorpore como requisito para gozar de salud sexual la vigencia de los derechos sexuales. A pesar de las numerosas críticas que ha suscitado, cabe destacar como aspecto favorable el amplio ámbito de su alcance (biológico, psicológico y social), su carácter afirma-

Figura 2.



tivo (no solo ausencia de enfermedad) y el constituir un marco conceptual oportuno en la prevención de enfermedades de transmisión sexual.

Actualmente, el concepto de sexualidad sana incluye tres elementos básicos:

1. La aptitud para disfrutar de la actividad sexual y reproductiva, y para regularla de conformidad con una ética personal y social.
2. La ausencia de temores, de sentimiento de vergüenza y culpabilidad, de creencias infundadas y de otros factores psicológicos que inhiban la reacción sexual o perturben las relaciones sexuales.
3. La ausencia de trastornos orgánicos, de enfermedades y deficiencias que entorpezcan la actividad sexual y reproductiva.

## DISFUCIONES SEXUALES

Bajo el nombre de disfunciones sexuales se incluyen todas aquellas alteraciones, esencialmente inhibiciones, que se producen en cualquiera de las fases de la respuesta sexual y que impiden o dificultan el disfrute satisfactorio de la sexualidad<sup>4</sup>. En un pasado muy reciente, las disfunciones sexuales de

los hombres y las mujeres solían considerarse como problemas exclusivamente psicológicos. Cualquier persona que osaba hablar de ello se la remitía rápidamente a un psiquiatra. Ha sido en los últimos años aproximadamente cuando hemos visto un incremento en el interés por el tema de la disfunción sexual, mayoritariamente masculina, como resultado de la investigación y desarrollo de medicamentos para los problemas de erección.

Hay reconocidas en el DSM-IV-TR un total de 6 disfunciones sexuales femeninas:

1. Trastorno del deseo sexual hipoactivo.
2. Trastorno de aversión sexual.
3. Trastorno de la excitación sexual.
4. Trastorno orgásmico.
5. Dispareunia.
6. Vaginismo.

Con frecuencia, la presencia de una disfunción sexual asocia otras disfunciones. Cuando estos problemas se mantienen en el tiempo, generalmente porque no se consulta con el especialista y, por lo tanto, no se tratan, conlleva un deterioro de la calidad de vida del paciente y de la relación de pareja. Si una pareja no tiene problemas sexuales, le da un valor bajo, del 20-25%, a la sexualidad dentro de la relación, mientras que si existen problemas a este nivel, el valor que se le da a la sexualidad es mucho más importante, de hasta el 75%.

La disfunción sexual es un problema importante de salud pública, más frecuente sorprendentemente en mujeres que en hombres. Varios estudios han demostrado que hasta un 76% de las mujeres experimentan algún tipo de disfunción sexual.

Vamos a revisar las principales disfunciones sexuales en mujeres:

1. Disfunción de la fase de deseo: es la fase que con más frecuencia se ve afectada, generalmente por disminución del mismo. Su ausencia total está presente hasta en un 30% de la población general femenina, según la Asociación Española para la Salud Sexual (AESS). El deseo es un impulso que hace que nos comportemos de una manera cuando nos sentimos sexualmente excitados. El deseo no es algo estático y, por tanto, va cambiando con el paso del tiempo. Algunas personas pueden sentir la falta de deseo en ciertos momentos de su vida. Existen muchos motivos por los cuales se puede perder el deseo sexual; puede deberse a un problema físico o psicológico o una combinación de los dos. Así, por ejemplo, durante el embarazo y el parto, la lactancia y la menopausia, o durante períodos de crisis, cambios vitales y, por supuesto, durante el curso de una enfermedad aguda o crónica, el deseo sexual puede estar disminuido. La falta de tiempo y oportunidad para la intimidad, el aburrimiento o el exceso de conocimiento de la rutina sexual también pueden provocar una pérdida del deseo sexual. Las señales son la falta de interés en iniciar o participar en actos sexuales, falta de receptividad a la actividad sexual y la ausencia de pensamientos sexuales o fantasías. No se pierde la necesidad de ser abrazado y sentirse querido, sino que el interés por el coito se ve reducido o desaparece por completo. Esto puede causar problemas dentro de la relación, ya que la pareja se puede sentir rechazada o abandonada.
2. Disfunción de la fase de excitación: las dificultades relacionadas con la excitación sexual también son muy comunes. De igual forma que en el caso de falta de deseo, pueden existir tanto causas físicas como psicológicas o una combinación de ambas en su desarrollo. Durante la excitación sexual se dan una serie de cambios físicos dirigidos a facilitar la penetración y ayudan a evitar cualquier sensación de incomodidad durante el coito. La excitación no se siente solo en el cuerpo, sino también en la mente. Igualmente, una persona puede sentir excitación durante la masturbación propia, pero no con su pareja, y esto puede afligirla mucho, haciéndole pensar que hay alguna carencia en su relación. La excitación sexual en la mujer, como la erección en el hombre, son principalmente reac-

ciones vasculares, aunque incluyen otros aspectos importantes. Un problema físico puede dificultar o impedir que esto ocurra, especialmente si existe algo que interfiera en el flujo de sangre o las terminaciones nerviosas en la zona genital.

Las causas de esto pueden ser múltiples, como la diabetes y otras enfermedades cardiovasculares, neuromusculares, autoinmunes, etc. Sin embargo, a pesar de las muchas causas físicas que pueden estar presentes, el problema en muchos casos está acompañado de otros como la falta de interés y deseo sexual. Se denomina dispareunia a la presencia de dolor durante las relaciones sexuales. A veces, el dolor o el miedo a sentir dolor durante el coito pueden desembocar en vaginismo.

3. Disfunción fase de orgasmo: el orgasmo es una experiencia que admite muchas variedades. Cuando ocurre, puede ser muy distinto cada vez, incluso en la misma persona. Ser consciente del propio cuerpo y sus respuestas sexuales es algo fundamental para que se produzca. La incapacidad continuada para alcanzar el orgasmo después de una estimulación sexual apropiada, la anorgasmia, puede ser algo muy preocupante para una persona y su pareja, especialmente si el orgasmo es la meta de sus relaciones sexuales. Se pueden derivar sentimientos de fracaso e inseguridad y también puede llegar a culpar a su pareja, recriminándole que le ha fallado de alguna forma.

La incapacidad primaria para alcanzar el orgasmo es relativamente común y se da con más frecuencia en las mujeres jóvenes. La capacidad para sentir el orgasmo se va incrementando con la edad y, una vez que se ha aprendido, raramente se olvida. Circunstancias como las derivadas de emociones negativas y enfados no resueltos pueden afectar negativamente la capacidad y facilidad de una mujer para alcanzar el orgasmo. Una mala comunicación sexual, la ignorancia y el miedo, la escasa o inapropiada estimulación sexual, las dificultades en la relación, las experiencias sexuales traumáticas en el pasado, los problemas psicológicos, como la depresión u otras enfermedades mentales, y un estado físico debilitado en general pueden contribuir a que una mujer tenga problemas para alcanzar el orgasmo. Ciertas condiciones médicas que están relacionadas con el riego sanguíneo y las terminaciones nerviosas también pueden estar implicadas en la pérdida del orgasmo. Fuese cual fuese el motivo de los problemas que llevan a una persona a tener dificultades para sentir el orgasmo, sean físicas, psicológicas, sociales o relacionados con su entorno, pueden provocar efectos muy angustiantes tanto para ella como para su pareja.

## ESCALAS PARA VALORAR LA SEXUALIDAD Y LOS FACTORES RELACIONADOS

Existen varios cuestionarios validados para la valoración de la sexualidad femenina destacando:

- Índice de función sexual femenina (FSFI)<sup>5</sup>: es un índice validado internacionalmente, sencillo de aplicar, que tiene propiedades psicométricas adecuadas y permite evaluar la sexualidad de la mujer en diferentes etapas de la vida. Clasifica las disfunciones sexuales en trastornos del deseo, de la excitación, fallo orgásmico, dolor sexual, trastornos de la lubricación y de la satisfacción. Cuanto menores son las puntuaciones obtenidas en cada dominio, mayor será el trastorno en el aspecto de la sexualidad estudiado.
- Función sexual de la mujer (FSM)<sup>6</sup>: consta de 14 ítems, tras una pregunta llave que consiste en si se ha tenido o no actividad sexual en las semanas previas, entendiendo actividad sexual como cualquier comportamiento erótico realizado en pareja o individualmente, incluyendo caricias, juegos, penetración, etc. Incluye preguntas que evalúan la respuesta sexual, la presencia de disfunción sexual, aspectos relacionales de la actividad sexual, como son la iniciativa sexual y la confianza para comunicar preferencias sexuales a la pareja, y las que evalúan la satisfacción sexual, que incluyen la capacidad de disfrutar con la actividad sexual y la satisfacción con su vida sexual en general. En función de las puntuaciones obtenidas en los diferentes grupos de ítems, se clasifican en tres grupos: sin alteración o alteración leve, alteración moderada y alteración grave.

El cuestionario más utilizado para valorar la sexualidad masculina es el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF)<sup>7</sup>. Es un cuestionario validado, que se utiliza para evaluar la gravedad de la disfunción eréctil, monitorizar la respuesta al tratamiento y facilitar la comunicación entre el paciente y el médico sobre su salud sexual. Consta de 5 preguntas, cada una puntuada del 1 al 5, que exploran aspectos como la confianza para lograr la erección, la capacidad para mantenerla, su frecuencia durante la actividad sexual, la dificultad para mantenerla hasta el final del acto sexual y, finalmente, el grado de satisfacción general con la relación sexual. La puntuación total va de 5 a 25, siendo la dificultad mayor cuanto más baja es la puntuación.

## SEXUALIDAD Y ENFERMEDAD

Como ya hemos visto, la sexualidad está muy influenciada tanto por los factores físicos como psicológicos de las personas. Si a esto le sumamos los cambios secundarios a cualquier patología, tanto físicos (la propia sintomatología) como psicológicos (labilidad emocional, irritabilidad, susceptibilidad, mal humor, estrés, depresión, etc...) y los posibles efectos secundarios de los fármacos utilizados como tratamiento, podemos encontrar una estrecha relación entre sexualidad y enfermedad que se ponen de manifiesto con una sexualidad menos activa y menos disfrutable durante los períodos de enfermedad.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas no son una excepción y también influyen negativamente en la sexualidad de los pacientes, siendo posible la afectación de cualquier fase o aspecto de la sexualidad. Las enfermedades más estudiadas son la artritis reumatoide (AR)<sup>8</sup> y el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>9</sup>. En una revisión sistemática y un metaanálisis recientes<sup>10</sup>, que incluyeron a más de 5400 mujeres con enfermedades autoinmunes sistémicas, la prevalencia general de disfunción sexual fue del 63 %, siendo el síndrome de Sjögren (SS) y la esclerosis sistémica (ES) las que presentaron una mayor prevalencia de disfunción sexual. En una revisión sistemática realizada en hombres<sup>11</sup>, la prevalencia fue muy superior a la de controles sanos, oscilando entre el 12-68% de los pacientes con LES, 25-45% con síndrome antifosfolípido y el 15-60% con esclerosis sistémica. Como principales factores físicos responsables de estas disfunciones sexuales destacan las artralgias (sobre todo la rigidez matutina), la astenia y el síndrome seco. De entre los factores psicológicos destacan la depresión, la alteración de la percepción de su propia imagen y la baja autoestima que asocian estas patologías.

Vamos a revisar las principales disfunciones sexuales en diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas:

### **1. Lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede influir negativamente en diferentes aspectos de la vida de los pacientes, lo que provoca un deterioro de la salud psicológica (por ejemplo, depresión y baja autoestima), de la calidad de vida relacionada con la salud y de la función sexual<sup>12-15</sup>. En los últimos años, diversos estudios han abordado la relación entre el LES y las disfunciones sexuales, demostrando que el LES se asociaba a un mayor riesgo tanto en varones como en mujeres, con una prevalencia que oscilaba entre el 15% y el 86%. Una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios observacionales concluyeron que el riesgo de disfunción sexual era casi el doble en los sujetos con LES que en los sanos.

Las mujeres con LES presentaban un menor deseo, lubricación y orgasmo en comparación con los controles, y una puntuación FSFI total más baja. Las razones son probablemente multifactoriales y comprenden factores relacionados con la enfermedad, así como la medicación y factores hormonales, psicológicos y culturales. Los síntomas físicos, el tratamiento médico y la actividad de la enfermedad medida por el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) se asociaron a un menor deseo y a puntuaciones totales del FSFI.

Las consecuencias psicológicas de la enfermedad crónica a menudo desempeñan un papel más crítico en el desarrollo de la disfunción sexual y, por lo tanto, no deben descuidarse. Los pacientes con LES suelen tener una menor calidad de vida, un mayor nivel de depresión y ansiedad, y actitudes más negativas hacia su imagen corporal. Estos factores pueden contribuir a la disfunción sexual. En un estudio, se observó una correlación entre cuestionarios de estrés, ansiedad y depresión con el FSFI. La diferencia siguió siendo significativa tras controlar los factores de confusión (estrés, depresión y ansiedad). Además, el efecto del LES sobre la función sexual tenía una correlación significativa con la edad, el estado civil, el número y la edad de los hijos, la situación económica, la menstruación, la duración del matrimonio, la edad en el momento del diagnóstico, la duración y la actividad de la enfermedad, el estrés, la ansiedad y la depresión. En otro estudio, la fatiga, estudiada mediante el Cuestionario Multidimensional de Fatiga, fue un importante factor de riesgo potencial de problemas sexuales femeninos en mujeres con LES.

En un trabajo realizado en nuestra Unidad<sup>14</sup>, observamos que las mujeres con lupus presentaban una afectación importante de la función sexual comparado con controles sanos, y que esta se asociaba con somatización, comportamiento obsesivo-compulsivo, depresión, hostilidad e ideas paranoides, entre otros, demostrando que la psicopatología era un factor importante relacionado con la disfunción sexual.

Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos, utilizados en el tratamiento del LES, también pueden afectar negativamente a la función sexual y a la satisfacción sexual. Los glucocorticoides pueden producir un síndrome de Cushing y ejercer un efecto inhibidor sobre las hormonas sexuales, lo que da lugar a un deseo sexual persistentemente bajo.

Respecto a varones con LES, la literatura es más escasa, habiéndose descrito una prevalencia de disfunciones sexuales significativamente mayor que en la población general (12 a 68% en pacientes con LES frente a 0% a 22% en controles sanos)<sup>14-15</sup>. Son varias las publicaciones en las que se han descrito los efectos negativos que el LES tiene sobre la función eréctil, la libido, las medidas antropométricas,

la eyaculación, la calidad del esperma y los niveles hormonales reproductivos. En una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2025 sobre la sexualidad en varones con LES, se concluye que la causa de las disfunciones sexuales es multifactorial, e implican a la propia enfermedad, los efectos secundarios de la medicación (como los corticosteroides y los inmunosupresores) y el hipogonadismo primario, que conduce a una reducción de las hormonas reproductoras masculinas. La disfunción de las células endoteliales desempeña un papel clave en la aparición de disfunción eréctil en pacientes con LES, estando la linfopenia estrechamente relacionada con la función endotelial vascular, como la aterosclerosis, y puede acelerar su aparición; dado que los pacientes con LES suelen presentar linfopenia y disfunción endotelial, estos factores pueden explicar por qué los pacientes varones con LES son más propensos a la disfunción eréctil. Los factores psicológicos, como la ansiedad y la depresión, también contribuyen a la disfunción eréctil. Estos trastornos son frecuentes en los pacientes con LES, y un estudio informó de tasas de prevalencia del 44,0% para la ansiedad y del 36,0% para la depresión. Un estado sociopsicológico negativo afecta a la disfunción sexual, y ésta, a su vez, agrava los problemas psicológicos, que afectan a la calidad de la salud, dando lugar a un círculo vicioso.

## 2. Esclerosis sistémica

Existen pocos estudios de sexualidad en pacientes con ES<sup>16</sup>. En 2021 se publicó una revisión sistemática sobre la sexualidad en pacientes con ES utilizando como palabras clave fundamentales “Systemic sclerosis” y “Sexual function”, incluyendo finalmente 12 estudios, de los cuales 6 valoraron la prevalencia de disfunción sexual, 5 el impacto de la ES sobre la función sexual y en todos, los factores de riesgo asociados<sup>17</sup>. En la mayoría, se utilizó el FSFI. La prevalencia de disfunción sexual varió entre el 46,7% y el 86,6%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. El impacto de la ES sobre la función sexual después de ajustar por los factores confundentes difirió también entre los distintos estudios; de forma global, se han observado significativamente puntuaciones inferiores en el FSFI, y que las subescalas de deseo, lubricación, orgasmo son las principalmente afectadas. El dolor generalizado y el dolor vaginal, el estado marital, una alta insatisfacción conyugal, el estrés, la ansiedad, la depresión y una baja calidad de vida, pueden estar potencialmente relacionados.

Diversos factores orgánicos, relacionados o no con la ES, están involucrados<sup>18</sup>. La presencia de sequedad, ulceraciones o fisuras, introito estrecho, cambios menstruales, etc., a menudo determinan molestias o dolor durante las relaciones. La lubricación puede disminuir debido a cambios en la mucosa

vaginal y a la coexistencia de un SS secundario. Respecto a los factores de la ES que se han relacionado con las disfunciones sexuales, destacan la duración de la enfermedad, la presencia de un fenómeno de Raynaud con úlceras, la microstomía, la presencia de contracturas articulares, las manifestaciones digestivas, la capacidad reducida de ejercicio por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y/o hipertensión pulmonar, que pueden influir negativamente sobre la vida sexual de las pacientes.

Muchas de las complicaciones clínicas en la ES son consecuencia de una vasculopatía y, probablemente, las disfunciones sexuales también tengan esta base fisiopatológica. Se ha observado una correlación con la progresión de las alteraciones en la capilaroscopia y la presencia de úlceras digitales. En un artículo muy interesante, se observó que el flujo sanguíneo del clítoris, que depende de la integridad del sistema vascular y de una angiogénesis equilibrada, puede estar disminuido en comparación con los controles sanos, existiendo una correlación negativa con todos los dominios del FSFI, excepto la fase de deseo.

Respecto a los varones, en un estudio reciente se observó una salud sexual significativamente peor en los pacientes con una IIEF de 12 en el grupo de ES frente a 29 en el grupo control, con un 70% de informes de disfunción eréctil frente al 15% en controles. La mayor actividad de la enfermedad, un aumento de la inflamación sistémica, una fatiga más pronunciada, una reducción de la forma física, una depresión grave, un deterioro de la calidad de vida general, la dispepsia y las artralgias fueron factores relacionados de forma significativa.

### **3. Síndrome de Sjögren**

Las mujeres con síndrome de Sjögren (SS) presentan significativamente más disfunciones sexuales en comparación con los controles sanos, con una prevalencia reportada del 32-56%, y se ve influida por las consecuencias físicas y psicológicas de la enfermedad, como dolor, fatiga, rigidez, deterioro funcional, depresión, ansiedad, imagen corporal negativa, disminución de la libido, desequilibrio hormonal y efectos secundarios de los tratamientos<sup>20</sup>. Los síntomas genitales, como la sequedad vulvar y vaginal, la dispareunia, el picor, el dolor genital, el aumento de la susceptibilidad a las infecciones y la disuria, contribuyen de forma significativa a su aparición.

En un metaanálisis reciente se concluyó que las mujeres con SS tenían una función sexual significativamente peor que los controles sanos, con alteraciones observadas en los niveles de deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción sexual y dolor experimentado durante la penetración vaginal<sup>21</sup>.

Se ha descrito dispareunia en el 61% de las pacientes con SS y sequedad vaginal en el 52%, teniendo ambas un gran impacto en la calidad de vida. Aún no se ha aclarado la patobiología de la dispareunia. Una posible explicación puede ser la inflamación local de la mucosa vaginal, la disfunción del suelo pélvico, la atrofia vaginal o cervical, la gravedad de la sequedad vaginal y los niveles más bajos de hormonas sexuales (estrógenos y testosterona).

Respecto al tratamiento en las pacientes con SS, el uso de cremas hidratantes y lubricantes con estrógenos locales suele considerarse el patrón oro para la atrofia vulvovaginal. El tratamiento estético que utiliza procedimientos no invasivos como los láseres de CO<sub>2</sub> y Erbium YAG, la radiofrecuencia, la energía electromagnética focalizada de alta intensidad, la inyección de ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas y los tratamientos con hilos de silicona podrían ser una opción para pacientes seleccionadas.

Las publicaciones sobre disfunción eréctil en hombres con SS son absolutamente anecdóticas.

### **4. Miopatías inflamatorias**

Se ha descrito una prevalencia de disfunción sexual en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) entre el 20% y el 60%, siendo la dermatomiositis la MII más afectada<sup>22</sup>. En un estudio en el que se comparó la función sexual con controles sanos emparejados por edad/sexo y que analizó el impacto potencial de las características clínicas en la función sexual, la prevalencia de disfunción sexual fue del 59% en las mujeres (frente al 40% en los controles sanos) y del 64% (frente al 9% en los controles sanos) en los hombres. Las causas de la disfunción sexual en pacientes con MII, como en el resto de las enfermedades analizadas, son multifactoriales. Los síntomas físicos de estas afecciones, como debilidad muscular, dolor articular y fatiga, influyen negativamente en la actividad sexual. En los pacientes con dermatomiositis, la afectación cutánea y las úlceras en la zona genital pueden causar dolor e incomodidad durante la actividad sexual; puede coexistir sequedad y estenosis vaginal, lo que dificulta o hace dolorosas las relaciones sexuales. En los pacientes con síndrome antisintetasa, la enfermedad pulmonar intersticial y la disnea pueden limitar la actividad física, incluida la sexual.

Es importante tener en cuenta que el impacto psicológico de estas afecciones también puede contribuir a la disfunción sexual. Los pacientes pueden experimentar sentimientos de ansiedad, depresión, estrés y baja autoestima, que pueden repercutir en su función y deseo sexuales.

## 5. Otras enfermedades

En vasculitis, casi no hay referencias específicas a la sexualidad, centrándose los estudios fundamentalmente en pacientes con enfermedad de Behcet<sup>23</sup>, en la que la presencia de úlceras, tanto orales como genitales, puede producir dispareunia, y porque en ocasiones se interpretan como manifestación de alguna enfermedad venérea, deteriorando así tanto la propia imagen corporal como las relaciones interpersonales. Como en el resto de las patologías, con frecuencia estas pacientes presentan clínica depresiva y/o ansiosa.

Finalmente, hemos querido revisar también la sexualidad en pacientes con hipertensión pulmonar (HP) y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), dos complicaciones relativamente frecuentes en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

En pacientes con HP<sup>24</sup>, la calidad de vida relacionada con la salud se ve afectada por múltiples factores específicos de la enfermedad. En primer lugar, los pacientes pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas cardiopulmonares durante el esfuerzo, lo que podía provocar malestar o miedo durante la actividad sexual. En segundo lugar, el deterioro emocional y social puede conducir a un deterioro sexual que puede agravarse por el sentimiento de los pacientes de que sus familiares o parejas no comprendan su enfermedad, desarrollando una baja autoestima y una imagen corporal deteriorada. Además, las mujeres en edad reproductiva podrían experimentar miedo al embarazo, que se desaconseja en mujeres con HP. En un estudio publicado en 2023 que incluyó a 78 pacientes con diferentes formas de HP, se observó una prevalencia de disfunción sexual del 63% de las mujeres por el cuestionario Índice de Función Sexual Femenina (FSFI)<sup>25</sup>. Las mujeres con HP presentaron una puntuación significativamente menor en las fases de deseo, excitación, impulso, lubricación y orgasmo en comparación con los controles. Los factores relacionados significativamente fueron el índice de masa corporal, la clase funcional de la NYHA y la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos marcha; ninguno de los tratamientos se relacionó con disfunción sexual salvo la necesidad de uso de oxígeno. En otro estudio realizado en mujeres con HP asociada a cardiopatías congénitas, se observó que la salud sexual puede afectar negativamente a la salud mental y a la calidad de vida general percibida, concluyendo que se deberían tomar medidas de intervención para mejorar la salud sexual y, por consiguiente, la general.

Respecto a la relación entre patología intersticial pulmonar y sexualidad hay muy pocos estudios, circunscritos la mayoría al campo de la fibrosis quística<sup>26-27</sup>. En un estudio de 2023 que incluyó a pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la presencia de disnea que limitase la calidad de vida se asoció con una peor calidad de vida sexual.

## CONCLUSIONES

- La presencia de disfunción sexual es más prevalente en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, respecto a la población general.
- Las causas sueles ser múltiples, relacionadas con la propia enfermedad, con aspectos psicopatológicos y con los tratamientos empleados.
- La disfunción sexual se asocia con una peor calidad de vida percibida.
- Es necesario un abordaje multidisciplinar para el manejo de esta patología en la práctica clínica diaria.

## REFERENCIAS

1. [https://www.who.int/es/health-topics/sexual-health#tab=tab\\_2](https://www.who.int/es/health-topics/sexual-health#tab=tab_2)
2. Masters WH, Johnson VE. The sexual response cycle of the human female. III. The clitoris: anatomic and clinical consideration. West J Surg Obstet Gynecol. 1962 Sep-Oct;70:248-57
3. Kaplan HS. The classification of the female sexual dysfunctions. J Sex Marital Ther. 1974 Winter;1(2):124-38. Doi: 10.1080/00926237408405280.
4. Dalrymple SN, Hoeg L, Thacker H. Female Sexual Dysfunction: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2025 May;111(5):433-442. PMID: 40378324.
5. Pérez-Herreñuelo I, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Aíbar-Almazán A, Cruz-Díaz D, Wangensteen R, et al. The female sexual function index: reliability and validity in Spanish postmenopausal women. Menopause. 2019 Apr;26(4):401-408.
6. Aznar, J., Caballero, A. Diseño y validación del cuestionario de Función Sexual de la Mujer (FSM). Aten Primaria 2004;34:286-94
7. Díaz-Mohedo E, Meldañá Sánchez A, Cabello Santamaría F, Molina García E, Hernández Hernández S, Hita-Contreras F. The Spanish Version of the International Index of Erectile Function: Adaptation and Validation. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 19;20(3):1830
8. Huang J, Guo C, Sun J, Hua R, Fan Y. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in female participants with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2024 Oct 31;21(11):1037-1046.

9. Jin Z, Yang C, Xiao C, Wang Z, Zhang S, Ren J. Systemic lupus erythematosus and risk of sexual dysfunction: A systematic review and Meta-Analysis. *Lupus*. 2021 Feb;30(2):238-247.
10. Minopoulou I, Pyrgidis N, Tishukov M, Sokolakis I, Baniotopoulos P, Kefas A, et al. Sexual dysfunction in women with systemic autoimmune rheumatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Mar 1;62(3):1021-1030.
11. Pérez-García LF, Te Winkel B, Carrizales JP, Brammer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3):557-573.
12. Xia XY, Liu ST, Song ZC, Chen PL, Hu JJ, Zhao W. Current investigation of the high prevalence of sexual dysfunction in female patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2024 Oct;44(10):2147-2157
13. Serna-Peña G, Colunga-Pedraza IJ, Villarreal-Alarcón MÁ, Castillo-Torres SA, Abundis-Márquez EE, Reynosa-Silva IC, et al. Sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatol Int*. 2021 Aug;41(8):1465-1469.
14. García Morales M, Callejas Rubio JI, Peralta-Ramírez MI, Henares Romero LJ, Ríos Fernández R, Camps García MT, et al. Impaired sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus*. 2013 Sep;22(10):987-95
15. Peralta-Ramírez MI, Pérez-Mármol JM, Castañeda-Cabestany M, Santos-Ruiz AM, Montero-López E, Callejas-Rubio JL, et al. Association between perceived level of stress, clinical characteristics and psychopathological symptoms in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):434-441
16. Carrillo A, Marengo-Rodríguez D, Ibarra-Velasco-Siles M, Chávez-Barajas MJ, Barrera-Vargas A, Pérez-García LF, et al Addressing the unspoken: sexual dysfunction in men with systemic lupus erythematosus, a call to action for rheumatologists. *Sex Med Rev*. 2024 Jun 26;12(3):434-441.
17. Gao R, Qing P, Sun X, Zeng X, Hu X, Zhang S, et al. Prevalence of Sexual Dysfunction in People With Systemic Sclerosis and the Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Sex Med*. 2021 Aug;9(4):100392.
18. Heřmánková B, Špiritović M, Šmucrová H, Oreská S, Štorkánová H, Komarc M, et al Female Sexual Dysfunction and Pelvic Floor Muscle Function Associated with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 5;19(1):612.
19. Heřmánková B, Oreská S, Špiritović M, Štorkánová H, Komarc M, Pavelka K, et al Sexual function and pelvic floor function in men with systemic sclerosis compared to healthy controls: a cross-sectional study. *Aging Male*. 2024 Dec;27(1):2336630.
20. Wang M, Gao Z. Sexual dysfunction in women with Sjögren's syndrome: a cross-sectional observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2025 Dec;45(1):2463413.
21. Hsu CW, Lee JT, Koo M. Sexual dysfunction in women with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med Rev*. 2024 Jun 26;12(3):299-306.
22. Heřmánková B, Špiritović M, Oreská S, Štorkánová H, Komarc M, Klein M, et al. Sexual function in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5060-5072.
23. Varkal G, Türk İ, Tüzün Z, Doğan Ağbuga Ö, Mete B, Şengöz Coşkun NS, et al S. Sexual dysfunction and associated factors in Behcet's disease: a case-control study. *Rheumatic Int*. 2024 Oct;44(10):2111-2115.
24. Luo T, Xie L, Chen S, Huang L. Relationship Between Sexual Function, Health-Promoting Behaviors, and Quality of Life in Female Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulm Circ*. 2024 Dec 20;14(4):e70031.
25. Hendriks PM, Staal DP, Pastoor H, Kolpa CIA, van den Bosch AE, Post MC, et al Sexual function is impaired in women and men with pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2023 Jul;112(7):981-990
26. Kazmerski TM, Sawicki GS, Miller E, Jones KA, Abebe KZ, Tuchman LK, et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018 Jan;17(1):57-63
27. Simonnet Bisson F, Fauvernier M, Belleguic C, Boucher ID, Grenet D, Hamidfar R, et al. Intimacy and sexual life of females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2025 May;24(3):479-483

## REVISIÓN



Sandra  
Gregorio Malagóna



María Patricia  
Solana Hidalgo

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

# SUPERPOSICIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD POR IGG4 Y LAS VASCULITIS ANCA: CUÁNDO NO ES TODO IGG4 LO QUE PARECE...

## RESUMEN

A raíz de un caso clínico, llevamos a cabo una breve revisión de estas dos entidades, que en ocasiones se superponen creando un reto diagnóstico y terapéutico en nuestro día a día.

La enfermedad relacionada con IgG4 (ERIgG4) y las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son enfermedades autoinmunes distintas, pero cada vez se reconoce más un verdadero patrón “overlap”. Esta superposición presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos únicos debido a las características clínicas, serológicas e histopatológicas compartidas.

La superposición se presenta con mayor frecuencia en granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM) como subtipo VAA. La afectación orgánica atípica (p. ej., aorta, retroperitoneo, paquimeninges, páncreas) se observa con frecuencia en casos de superposición, y ambas afecciones pueden presentarse de forma simultánea o secuencial<sup>4-11</sup>.

### Cuando no es todo ER-IgG4 lo que parece.

Caso clínico: Un varón de 60 años con antecedentes de tabaquismo, HTA en tratamiento y dos episodios de pancreatitis de presunta etiología autoinmune en 2022 y enero de 2025, acude a la urgencia de nuestro hospital por cefalea con signos de alarma en contexto de un cuadro de otitis media aguda del oído derecho de seis meses de evolución. Se realiza un

TC de cráneo en el que se objetiva una lesión frontal informada como empiema subdural con trombosis de senos asociada; se completa el estudio con punción lumbar en la que se obtiene un líquido inespecífico, decidiéndose hacer tratamiento con antibioterapia empírica.

Tras un mes de tratamiento, y ante la tórpida evolución clínica del nivel de conciencia y la aparición de crisis focales sin correlación con el EEG, con datos de hipertensión intracraneal, se le interviene finalmente para realizar un drenaje de la colección sin que se logren aislar microorganismos. Se completa el estudio sistémico con TC body, en el que se descarta patología neoplásica.

En el postoperatorio inmediato desarrolla una afectación de pares craneales bajos (en forma de disfagia y VI ppcc) y bajo nivel de conciencia que llevan al paciente a ingresar en la UCI para intubación orotraqueal. En dicho contexto se objetivan unos títulos de ANCA-PR3 1700. Ante el estado crítico se decide inmunosupresión con ciclofosfamida, pulsos de metilprednisolona e inmunoglobulinas. En este transcurso se repiten las resonancias hasta en dos ocasiones con progresión de las lesiones en meninges y sin clara mejoría de la trombosis de senos asociadas.

Al llegar a la planta de Medicina Interna, nos encontramos con un paciente con lesiones sugestivas de paquimeningitis hipertrófica en un contexto de paciente con títulos ANCA-PR3.

Ante el antecedente de pancreatitis de presunta etiología autoinmune, con niveles de IgG4 elevados en los episodios y también en el actual, decidimos ampliar el estudio con un PET/TC para obtener una mayor correlación diagnóstica. En este caso, se observa una captación patológica a nivel de la nasofaringe, extensa y sin correlación con la exploración ORL realizada, así como datos de aortitis extensa con correlación en TC previos realizados en el contexto de la pancreatitis (01/2025).

Nuestro diagnóstico era que el paciente presentaba datos cronológicos sugestivos de enfermedad por IgG4 (aortitis, pancreatitis con títulos elevados de IgG4 y paquimeningitis hipertrófica), pero también títulos elevados de ANCA-PR3 y una afectación ORL y meníngea sugestivas de vasculitis ANCA-tipo granulomatosis con poliangeítis (GPA). La pregunta era si se trataba de una única entidad o bien de un patrón de superposición.

Con el fin de confirmar el diagnóstico, decidimos realizar una biopsia de la nasofaringe, pero no pudimos obtener resultados debido a la escasa representación de la muestra. Durante este tiempo, el paciente presentó una evolución tórpida, con un empeoramiento a nivel neurológico en forma de crisis focales y un deterioro progresivo del nivel de conciencia.

El escenario clínico era el de un paciente con mal pronóstico y con afectación extensa inflamatoria que sugería un predominio de una actividad linfocitaria. Guiándonos por los criterios clasificatorios de ambas entidades, decidimos tratar con ciclofosfamida, pulsos de metilprednisolona y rituximab en inducción.

Finalmente, siempre con la sospecha de un proceso neoplásico tipo linfoma detrás, decidimos hacer biopsia meníngea en la que se observaron datos de una vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeño y mediano vaso con afectación del sistema nervioso central, compatible con vasculitis ANCA tipo GPA.

La evolución a fecha actual es que las lesiones en meninges persisten, pero impresiona de cierta estabilidad, logrando una mejoría y remisión en cuanto a todas las complicaciones infecciosas, gastrointestinales (PEG)... y recuperando autonomía.

## INTRODUCCIÓN

La ER-IgG4 y las AAV comparten características clínicas, serológicas, radiológicas e histopatológicas, lo que convierte una enfermedad en el diagnóstico diferencial de la otra.

La prevalencia exacta del overlap en cohortes de AAV o ER-IgG4 no está bien establecida. Por ejemplo, de una cohorte de 235 ER-IgG4, únicamente se re-

portó un caso de AAV<sup>1</sup>, mientras que en otra cohorte de 109 ANCA con afectación renal de hasta en el 15% de los pacientes hubo una enfermedad autoinmune overlap pero ninguna fue de ER IgG4<sup>2</sup>.

En contraposición, cohortes como la de Ma et al. objetivaron un total de 10 casos de ER-IgG4 y AAV en pacientes con biopsia renal<sup>3</sup>.

La superposición se presenta con mayor frecuencia en la granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM), como subtipo de AAV, con características de ER-IgG4, como fibrosis estoriforme, infiltración de células plasmáticas IgG4+ y niveles elevados de IgG4 sérica. La afectación orgánica atípica (por ejemplo, aorta, retroperitoneo, paquimeninges y páncreas) es frecuente en casos de superposición y ambas afecciones pueden presentarse de forma simultánea o secuencial<sup>4-12</sup>.

Cabe destacar que, aunque pueden superponerse, siempre debemos tener en cuenta la primera diferencia: la afectación típica de cada entidad. Así pues, en el GPA, la región otorrinolaringológica, seguida de los pulmones y los riñones, suele ser la más afectada, mientras que en la ER-IgG4 la afectación en forma de fibrosis retroperitoneal, las glándulas lagrimales y salivales y el páncreas es lo más habitual.

En una serie de casos, se observó que la fiebre y los reactantes de fase aguda eran significativamente más altos en la GPA que en la ER IgG4<sup>11</sup>. En la cohorte de Ma et al., se observó que los pacientes con superposición histológica presentaban niveles más elevados de IgG4, positividad para MPO-ANCA, eosinofilia e IgE en comparación con los pacientes con AAV únicamente<sup>3</sup>.

Ambas enfermedades pueden presentar positividad para ANCA (a menudo MPO-ANCA), niveles elevados de IgG4 sérica e infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+, lo que complica el diagnóstico. Por otro lado, la interpretación de los hallazgos histopatológicos requiere precaución, ya que muchos casos carecen de hallazgos específicos y la presencia de células plasmáticas positivas para IgG4 se ha descrito incluso en el GPA<sup>13</sup>.

Cuatro indicios clínicopatológicos de superposición incluyen: <sup>1</sup> diagnóstico simultáneo o secuencial, <sup>2</sup> niveles elevados de IgG4 sérica, <sup>3</sup> características de ambas enfermedades demostradas por biopsia y <sup>4</sup> afectación orgánica atípica<sup>6,11</sup>. El análisis de subclases de ANCA no distingue de forma fiable entre superposición y enfermedad aislada<sup>14,15</sup>.

## Enfermedad por IgG4

La ER-IgG4 se describió hace cerca de 20 años con el fin de agrupar una serie de entidades no relacionadas entre sí, pero que comparten hallazgos histológicos. Entre estas entidades se incluyen la pancreatitis autoinmune, la colangitis esclerosante, la fibrosis retroperitoneal, la paquimeningitis hipertrófica, la enfermedad de Mikulicz y la tiroiditis de Riedel<sup>16</sup>.

Se trata de una enfermedad fibroinflamatoria que puede provocar la formación de masas y lesiones fibróticas que causan lesiones orgánicas permanentes.

En 2019, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) establecieron unos criterios clasificatorios. El objetivo de estos criterios es unificar los fenotipos de la enfermedad para establecer nuevos objetivos terapéuticos en función de la afectación orgánica<sup>16</sup>.

Suele afectar a personas de mediana edad, siendo más habitual en hombres, con una proporción hombre/mujer de 1,6:1 para la afectación de cabeza y cuello y de 4:1 para la afectación de otros órganos<sup>16</sup>.

Además de páncreas (47 %) y vías biliares (28 %), se describen también afectaciones en las glándulas salivares (43 %), adenopatías (31 %), riñón (22 %), aorta (9 %), retroperitoneo (9 %) y pulmón (24 %). Otras menos frecuentes son la afectación ocular (16 %), la paquimeningitis (5 %) y la prostatitis (5 %)<sup>17</sup>.

Los linfocitos B han cobrado especial interés en la IgG4-RD debido a otros fenómenos habituales de esta enfermedad, como la hipergammaglobulinemia y el cambio de clase hacia IgG4. En casos de colangitis relacionada con IgG4, se ha detectado una expansión oligoclonal de clones IgG4+ en la sangre que también predominaban en los tejidos afectados. Esta expansión disminuyó con el tratamiento, lo que sugiere un papel patogénico directo de las células B expandidas de forma oligoclonal en la enfermedad<sup>18</sup>.

Estudios posteriores confirmaron la presencia de plasmablastos circulantes con fenotipo de células B activadas en la IgG4-RD. Estos plasmablastos presentaban extensas mutaciones somáticas, lo que indica que se generan de manera dependiente de las células T y que la respuesta inmunitaria humoral está dirigida contra autoantígenos. Además, la actividad de la enfermedad se ha correlacionado con la expansión de linfocitos B activados en sangre periférica, ya que se ha observado un incremento en el número de plasmablastos durante las recaídas<sup>19,20</sup>. A pesar de la falta de datos sobre ciertos subtipos de linfocitos B, la respuesta clínica al tratamiento de depleción de linfocitos B respalda su papel en la patogenia de la IgG4-RD<sup>21</sup>.

Se sugiere que la fibrosis en la IgG4-RD depende de la acción de los linfocitos T CD4+ citotóxicos (CTL), que activan los fibroblastos mediante la producción de proteínas como el factor de crecimiento transformador beta (TGF-β), el interferón gamma (IFN-γ) y la interleucina 1 beta (IL-1β), lo que conduce a un depósito excesivo de matriz extracelular. Además, los CTL CD4+ pueden inducir la muerte celular en un contexto restringido por

el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC de clase II), contribuyendo así a la remodelación tisular y al desarrollo de la fibrosis<sup>22</sup>. Las células B activadas también desempeñan un papel profibrótico al expresar factores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Por su parte, los macrófagos tipo M2 parecen contribuir a la fibrosis mediante la producción de citocinas profibróticas<sup>23</sup>. En conjunto, se propone que las lesiones fibrosas en la IgG4-RD son el resultado de interacciones complejas entre estos diferentes tipos celulares que producen citocinas profibróticas, las cuales activan los fibroblastos y promueven la acumulación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular<sup>24</sup>.

### Vasculitis ANCA

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se caracterizan por una inflamación necrotizante de los vasos pequeños<sup>25</sup>. Según la clasificación de Chapel Hill (2012), dentro de este grupo se incluyen tres entidades: la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA). Estas tres entidades comparten características clínicas e histológicas, que incluyen una afectación multisistémica habitualmente grave y con compromiso vital, y la presencia de ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3) o la mieloperoxidasa (MPO)<sup>16</sup>.

La incidencia anual en España de la GPA es de 2 a 3 casos por millón de habitantes; la de la PAM, de 3,4 a 7,91 casos, y la de la GEPA, de 0,6 a 1,31 casos por millón<sup>26</sup>.

La patogenia de las VAA no está completamente dilucidada. En la GPA y la PAM se produce una pérdida de la tolerancia inmunológica de los linfocitos B y T frente a las proteínas de los neutrófilos, principalmente PR3 y MPO, lo que da lugar al desarrollo de ANCA<sup>27</sup>. Esta activación de los neutrófilos pone en marcha el proceso inflamatorio que conduce a la lesión vascular mediante la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) al espacio extracelular. Los pacientes con vasculitis ANCA pueden presentar niveles más elevados de restos de NET circulantes durante la fase activa de la enfermedad, en comparación con los sujetos sanos. Además, se ha demostrado que la activación de los neutrófilos por parte de los ANCA provoca la liberación de NET<sup>27</sup>. La activación de la vía alternativa del complemento por parte de los neutrófilos desempeña un papel importante en la patogenia de estas enfermedades, ya que actúa como mecanismo de amplificación y mantenimiento del proceso inflamatorio vascular<sup>27</sup>. Los NET también pueden estar implicados en el proceso patológico de la vasculitis por ANCA mediante la activación de la cascada del complemento.

Los AAV presentan síntomas variados. La evolución es impredecible y puede durar días, semanas o meses. A nivel mundial, la afectación del estado general, pulmonar y renal son las más prevalentes (50 %, 50 % y 64 %, respectivamente). Le siguen, por orden de frecuencia, las manifestaciones ORL, del sistema nervioso, cutáneas, de la mucosa, oculares y cardiovasculares<sup>28</sup>.

La afectación renal generalmente se identifica en una fase avanzada, después de haber aparecido otras manifestaciones clínicas. El inicio de la hematuria, la leucocituria y la proteinuria nefrótica pueden ser manifestaciones iniciales.

Los síntomas respiratorios, como la disnea, la tos, la hemoptisis y las sibilancias, también aparecen con frecuencia. En el caso de infiltrados pulmonares que no desaparecen tras el tratamiento con antibióticos, la AAV debe considerarse como diagnóstico diferencial; el asma de inicio temprano y tardío debe hacer sospechar la presencia de GEPA.

La afectación ORL suele ocurrir en la GPA y la GEPA. En el tratamiento del paciente con vasculitis, deben investigarse la rinitis purulenta o hemática, la sinusitis, la otitis media recurrente, las úlceras nasales y orales. La mononeuritis múltiple con patrón axonal puede ser una manifestación clínica en la mitad de los casos. A nivel cutáneo, puede manifestarse en forma de púrpura (28 %).

La GPA se caracteriza generalmente por síntomas sistémicos (50 %) y musculoesqueléticos (67 %), asociados con insuficiencia renal rápidamente progresiva (80 %), afectación ORL (92 %), erosiones de estructuras óseas y cambios pulmonares (80 %), con nódulos pulmonares bilaterales y/o hemorragia alveolar (28 %).

La PAM suele ir acompañada de afectación renal con glomerulonefritis necrotizante (97,1 %) y hemorragia alveolar difusa (46,9 %). Los granulomas están ausentes, pero el patrón de afectación de órganos (excepto los de la región ORL) es similar al de la GPA<sup>25</sup>.

La GEPA se manifiesta como asma mal controlado (91,1 %), rinosinusitis (48 %), eosinofilia periférica (generalmente > 1500/ $\mu$ L o > 10 %) (83,3-90,6 %) asociada con infiltrados pulmonares eosinófilos (48 %) y mononeuritis múltiple (46 %)<sup>28</sup>.

## LAS VIAS DE LA INFLAMACIÓN EN EL OVERLAP

En las diferentes series de casos descritos, se han observado hallazgos histopatológicos compatibles con ER IgG4 y con AAV. Esto nos lleva a plantearnos si existe alguna relación entre la producción de ANCA y la expresión de IgG4, ya que, en muchas enferme-

dades autoinmunes, la IgG4 no deja de ser un reflejo de la inflamación y no refleja específicamente la enfermedad.

Una característica interesante de las enfermedades autoinmunes en general es la especificidad antigenica restringida de los autoanticuerpos y la posible identificación de un determinante antigenico principal.

Así como se conoce bien el papel de la IgE y la eosinofilia en la GEPA, nos parece interesante destacar la distribución y el papel fisiopatológico de las subclases de IgG en estas dos enfermedades.

Se ha observado que los niveles totales de IgG4 e IgG1 están elevados en la mayoría de los pacientes con vasculitis ANCA, lo que da lugar a la expresión de ANCA<sup>29,30</sup>.

La pregunta es la siguiente: ¿el estímulo linfocitario de producción de IgG1 e IgG4 es una fuente propia de producción de anticuerpos antineutrófilos? Y, en ese caso, ¿conllevaría la expresión de la enfermedad?

## LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS Y LA TRASCENDENCIA DEL DIAGNÓSTICO

Una particularidad de la ER-IgG4 es el carácter silencioso de la enfermedad, que hace que se diagnostique en una fase tardía, cuando se produce un compromiso de estructuras adyacentes o una disfunción orgánica secundaria<sup>31</sup>.

Como veíamos anteriormente, las manifestaciones clínicas de la IgG4 son bastante heterogéneas y todas se basan en la presencia de infiltrado fibroinflamatorio en los diferentes órganos<sup>31</sup>. La clínica constitucional, la fiebre y los síntomas B son poco frecuentes. A diferencia de lo que ocurre en las vasculitis ANCA, en las que la astenia, la pérdida de peso y la fiebre suelen ser síntomas generales que aparecen en el 70 % de los pacientes<sup>25</sup>.

Por este motivo, es interesante resaltar los distintos criterios clasificatorios de ambas entidades para poder entender el escenario clínico de un patrón de superposición de la enfermedad.

Un caso se clasifica como ER-IgG4 si se cumplen los criterios de entrada, no se presentan criterios de exclusión y la puntuación total es superior a 20. En el diagnóstico diferencial de la ER-IgG4, son de especial interés los criterios de exclusión (tabla 1), como la presencia de fiebre, datos de eosinofilia periférica o la positividad para los anticuerpos c-ANCA y p-ANCA, entre otros. A nivel anatopatológico, cabe destacar la presencia de vasculitis necrotizante. Todos estos datos pueden ayudarnos en el diagnóstico de otras enfermedades que pueden ser difíciles de distinguir, como las vasculitis ANCA (tablas 2 y 3).

**Tabla 1.** Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2019 para enfermedad relacionada con IgG4<sup>31,32</sup>

Paso 1: Criterio de entrada	Si/No
Afectación clínica o radiológica característica* de un órgano típico (p. ej., páncreas, glándulas salivales, vías biliares, órbitas, riñón, pulmón, aorta, retroperitoneo, paquimeninges o glándula tiroides (tiroiditis de Riedel) o evidencia patológica de un proceso inflamatorio acompañado de un infiltrado linfoplasmocitario de etiología incierta en uno de estos mismos órganos.	
Paso 2: Criterios de exclusión	Si/No
<b>Clínicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Ausencia de respuesta a esteroides</li> </ul> <b>Serológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia y trombopenia no filiados</li> <li>• Eosinofilia periférica</li> <li>• Positividad c-ANCA/p-ANCA</li> <li>• Positividad Ac SSA/Ro y/o SSB/La</li> <li>• Positividad en otros autoanticuerpos</li> <li>• Crioglobulinemia</li> </ul> <b>Radiológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallazgos sugestivos de proceso infeccioso/neoplásico no filiado</li> <li>• Rápida progresión radiológica</li> <li>• Alteración en serie ósea sugestiva de enfermedad de Erdheim-Chester</li> <li>• Esplenomegalia</li> </ul> <b>Anatomopatológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado sugestivo de proceso neoformativo</li> <li>• Marcadores consistentes con tumor miofibroblástico inflamatorio</li> <li>• Inflamación neutrofílica</li> <li>• Vasculitis necrotizante</li> <li>• Necrosis prominente</li> <li>• Inflamación granulomatosa primaria</li> <li>• Hallazgos sugestivos de proceso histiocítico/macrofágico</li> </ul> <b>Diagnóstico probado de las siguientes entidades</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Castleman multicéntrica</li> <li>• Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa (solo si hay afectación biliopancreática)</li> <li>• Tiroiditis de Hashimoto (solo si se encuentra afectado el tiroides)</li> </ul>	
Paso 3: Criterios de inclusión	
<b>Anatomía patológica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia no concluyente 0</li> <li>• Infiltrado linfocítico denso +4</li> <li>• Infiltrado linfocítico denso y flebitis obliterante +6</li> <li>• Infiltrado linfocítico denso y fibrosis estoriforme, con/sin flebitis obliterante +13</li> </ul> <b>Inmunohistoquímica**</b> 0-16, según los siguientes ítems: El peso asignado es 0 si la relación IgG4+: IgG+ es 0 %-40 % o indeterminada y el número de células IgG4+/hpfs es 0-9# El peso asignado es 7 si: (1) la proporción IgG4+: IgG+ es superior o igual a 41 % y el número de células IgG4+/hpfs es 0-9 o indeterminado o (2) la proporción IgG4+: IgG+ es 0 %-40% o indeterminada y el número de células IgG4+/hpfs es superior o igual a 10 o Indeterminado. El peso asignado es 14 si: (1) la proporción IgG4+: IgG+ es de 41 %-70 % y el número de células IgG4+/hpfs es superior o igual a 10 o (2) la relación IgG4+: IgG+ es superior o igual a 71 % y el número de células IgG4+/hpfs es 10-50 El peso asignado es 16 si la relación IgG4+: IgG+ es superior o igual a 71 % y el número de células IgG4+/hpfs es superior o igual a 51.	

Continúa en la siguiente página

Continuació página anterior

<b>Concentración de IgG4 sérica</b>	
• Normal o desconocida	0
• > Normal, pero < 2 x límite de la normalidad	+4
• 2-5 x límite de normalidad	+6
• Superior o igual a 5 x límite de normalidad	+11
<b>Glándulas lacrimales bilaterales, parótida, sublinguales y submandibulares</b>	
• Sin afectación glandular	0
• Un tipo de glándulas afecto	+6
• 2 + más tipos de glándulas afectas	+14
<b>Tórax</b>	
• No revisado o ninguno de los siguientes ítems	0
• Engrosamiento septal y peribroncovascular	+4
• Tejido blando paravertebral en banda	+10
<b>Páncreas y árbol biliar</b>	
• No revisado o ninguno de los siguientes ítems presentes	0
• Engrosamiento difuso del páncreas (pérdida de lobulaciones)	+8
• Engrosamiento difuso del páncreas y borde capsular con realce disminuido	+11
• Afectación del páncreas (cuálquiera de lo anterior) y del árbol biliar	+19
<b>Riñón</b>	
• No revisado o ninguno de los siguientes ítems presentes	0
• Hipocomplementemia	+6
• Engrosamiento de pelvis renal/tejido blando	+8
• Áreas de baja densidad en la corteza renal bilateral	+10
<b>Retroperitoneo</b>	
• No revisado o ninguno de los siguientes ítems presentes	0
• Engrosamiento difuso de la pared aórtica abdominal	+4
• Tejido blando circunferencial o anterolateral alrededor de la aorta infrarrenal o las arterias ilíacas	+8

**Tabla 2.** Criterios clasificatorios vasculitis ANCA: Granulomatosis con poliangeítis. Se considera para la clasificación de GPA una puntuación  $\geq 5^{34}$ .

<b>Consideraciones al aplicar los criterios:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Son aplicables siempre y cuando esté la sospecha diagnóstica de vasculitis de vaso pequeño o mediano.</li> <li>– Los diagnósticos diferenciales deben excluirse previo a la aplicación de los criterios.</li> </ul>
<b>Criterios clínicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Afectación nasal: secreción sanguinolenta, úlceras, formación de costras, congestión, bloqueo o defecto/ perforación del tabique nasal. +3</li> <li>– Afectación cartilaginosa: inflamación del cartílago del oído o nariz, voz ronca o estridor, afectación endobronquial o deformidad de la nariz en silla de montar. +2</li> <li>– Hipoacusia de conducción o neurosensorial +1</li> </ul>
<b>Criterios laboratorio, pruebas de imagen y biopsia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Positividad para anticuerpos c-ANCA o anticuerpos antiproteinasa 3 (anti-PR3). +5</li> <li>– Nódulos pulmonares, masa o cavitación en las imágenes de tórax. +2</li> <li>– Granuloma, inflamación granulomatosa extravascular o células gigantes en la biopsia. +2</li> <li>– Inflamación, consolidación o derrame en territorio ORL. +1</li> <li>– Glomerulonefritis pauciinmune en la biopsia. +1</li> <li>– Positividad para anticuerpos antineutrofilo (pANCA) o anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO). -1</li> <li>– Recuento de eosinófilos en sangre <math>\geq 1 \times 10^9/\text{litro}</math>. -4</li> </ul>

**Tabla 3.** Criterios clasificatorios vasculitis ANCA: Poliangeítis microscópica. Se considera para la clasificación de MPA una puntuación  $\geq 5$ <sup>33</sup>.

Consideraciones al aplicar los criterios:	
– Son aplicables siempre y cuando esté la sospecha diagnóstica de vasculitis de vaso pequeño o mediano.	
– Los diagnósticos diferenciales deben excluirse previo a la aplicación de los criterios	
Criterios clínicos	
– Afectación nasal: secreción sanguinolenta, úlceras, formación de costras, congestión, bloqueo o defecto/ perforación del tabique nasal	-3
Criterios laboratorio, pruebas de imagen y biopsia	
– Positividad para anticuerpos p-ANCA o anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO)	+6
– Fibrosis o enfermedad pulmonar intersticial en las pruebas de imagen	+3
– Glomerulonefritis pauciinmune en la biopsia	+3
– Positividad para c-ANCA o anti-PR3	-1
– Recuento de eosinófilos en sangre $\geq 1 \times 10^9/\text{litro}$	-4

## DISCUSIÓN

La ER-IgG4 y las AAV comparten características clínicas, serológicas, radiológicas e histopatológicas, lo que hace considerar cada enfermedad en el diagnóstico diferencial de la otra.

Como hemos descrito en esta revisión, el reto diagnóstico tiene como finalidad establecer la mejor terapia para el caso en cuestión.

En nuestro caso, cronológicamente parecía que la patología principal, paquimeningitis hipertrófica, pudiera estar en un escenario donde la ER-IgG4 tuviera más sentido, ante los datos de pancreatitis y aortitis. Esto va en consonancia con la literatura, que, como veíamos, describe que la afectación orgánica atípica como la aorta, paquimeninges, el páncreas suele observarse con frecuencia en los casos de superposición<sup>4-11</sup>.

Por otro lado, el proceso de otitis media del oído derecho de tan larga evolución y el hallazgo de títulos c-ANCA en las analíticas hacían que nos decantáramos por una afectación tipo vasculitis ANCA-GPA y pensar que esa afectación meníngea estaba en dicho contexto. Pues, como hemos descrito, a menudo, en los casos donde hay una positividad de ANCA, suelen ser con patrón MPO, lo cual daba más peso a este último diagnóstico. A pesar de todos los datos, continuábamos con la duda de si el paciente podía presentar las dos entidades. Sobre todo, porque incluso en casos en los que la positividad para ANCA está correlacionada con la biopsia, la misma biopsia presenta datos compatibles con ER-IgG4<sup>13</sup> y en nuestro paciente, aunque disponíamos de la mues-

tra idónea, la biopsia de meninges compatible con GPA, nos quedaba la duda de si realmente en otro lugar hubiésemos encontrado datos de ER-IgG4.

Otro dato que destacar en la evolución de nuestro paciente, y que hizo que nos decantáramos hacia una posible vasculitis, fue el debut de las crisis focales continuas con nivel de conciencia fluctuante. Esta clínica nos recordaba a una vasculitis cerebral. Además, en el transcurso del ingreso, nuestro paciente se complicó a nivel neurológico con una afectación de pares craneales bajos, como el XII, que implicó una disfagia, con la consiguiente indicación de PEG, y una afectación de los oculomotores (VI, VII, PPCC), recordándonos a una posible afectación neuropática en un contexto de una AAV.

Continuando con datos a favor de una vasculitis, en su seguimiento destacaban unos reactantes de fase aguda elevados de forma persistente, característica que, según las series de casos de overlap, es más sugestiva de AAV<sup>11</sup>.

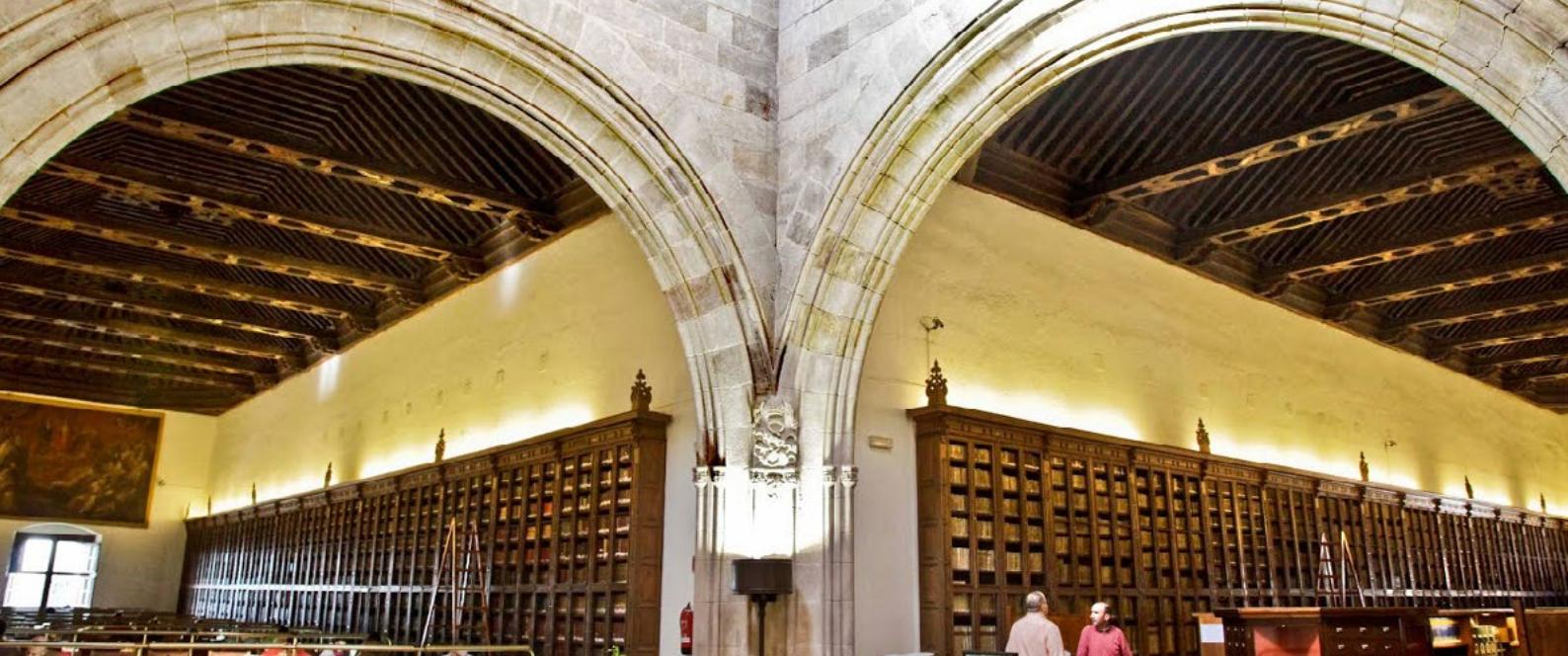
En conclusión, la cronología del inicio de la enfermedad en el paciente seguía sugiriéndonos una ER-IgG4, sobre todo ante la evolución tórpida y la duda siempre presente de un proceso neoplásico subyacente, por lo que nos vimos en la necesidad de realizar una biopsia, que confirmó la presencia de granulomas que orientaban hacia una GPA.

Por último, creemos que es importante reflexionar sobre el escenario clínico de aquellos pacientes con datos sugestivos de enfermedad overlap y evolución tórpida a pesar de un tratamiento aparentemente optimizado, dado que la clínica e histopatología de ambas entidades son similares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680. PMID: 25881845; PMCID: PMC4602507.
2. Guibert F, Garnier AS, Wacrenier S, Piccoli G, Djema A, Gansey R, Demiselle J, Brilland B, Cousin M, Besson V, Duveau A, El Nasser K, Coindre JP, Croue A, Saint-André JP, Chevailler A, Subra JF, Augusto JF. Patients with ANCA-Associated Glomerulonephritis and Connective Tissue Diseases: A Comparative Study from the Maine-Anjou AAV Registry. *J Clin Med*. 2019 Aug 14;8(8):1218. doi: 10.3390/jcm8081218. PMID: 31416296; PMCID: PMC6723780.
3. Ma Y, Chen L, Xu Y, Han Q, Yu B, Yuan Y, Zhao J, Yang Y, Chen J, Han F. Clinical and pathological features of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides concomitant with IgG4-related disease. *Int J Rheum Dis*. 2019 Dec;22(12):2143-2150. doi: 10.1111/1756-185X.13726. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31631507.
4. Faz-Muñoz, D., Hinojosa-Azaola, A., Mejía-Vilet, J., Uribe-Uribe, N., Rull-Gabayet, M., Muñoz-Castañeda, W., Vargas-Parra, N., & Martín-Nares, E. (2022). ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease overlap syndrome: a case report and literature review. *Immunologic Research*, 70, 550 - 559. <https://doi.org/10.1007/s12026-022-09279-8>
5. Korkmaz, C., Yıldırım, R., Dinler, M., & Cansu, D. (2023). Coexistence of IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature. *Rheumatology International*, 44, 557-572. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05419-x>
6. Liang, P., Han, Q., Liu, B., & Yang, Q. (2021). Overlap syndrome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and IgG4-related disease: distinct clinicopathologic clues for precise diagnosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab092.0022>
7. Gautier, F., Neumann, L., Adle-Biassete, H., Rubenstein, E., Bernat, A., Chimon, A., Mouly, S., Sène, D., & Comarmond, C. (2023). Pachymeningitis associated with IgG4-related disease and ANCA positivity: Case report and review of the literature.. *Autoimmunity reviews*, 103285. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103285>
8. Demir, A., Aydin, F., Acar, B., Kurt, T., Poyraz, A., Kiremitçi, S., Gülleroglu, B., Azılı, M., & Bayrakçı, U. (2021). IgG4 related disease and ANCA positive vasculitis in childhood: a case-based review. *Clinical Rheumatology*, 40, 3817 3825. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05635-5>
9. Danlos, F., Rossi, G., Blockmans, D., Emmi, G., Kronbichler, A., Durupt, S., Maynard, C., Luca, L., Garrouste, C., Lioger, B., Mourot-Cottet, R., Dhôte, R., Arlet, J., Hanslik, T., Rouvier, P., Ebbo, M., Puéchal, X., Nochy, D., Carlotti, A., Mouthon, L., Guillemin, L., Vaglio, A., & Terrier, B. (2017). Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome.. *Autoimmunity reviews*, 16 10, 1036-1043. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.020>
10. Liang, P., Chen, W., Yue, S., Han, Q., Zhu, L., Li, J., & Yang, Q. (2021). An overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and IgG4-related disease: distinct clinicopathologic clues for precise diagnosis. \*\*. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-161443/V1>
11. Kawashima, H., Utsugi, A., Shibamiya, A., Iida, K., Mimura, N., Ohashi, H., Hase, R., Kawakami, M., Yanagisawa, T., & Hiraguri, M. (2019). Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG4-related diseases: case series and review of literature. *Immunologic Research*, 67, 99 - 107. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-9070-7>
12. Xia, C., & Li, P. (2022). IgG4-related hypertrophic pachymeningitis with ANCA-positivity: A case series report and literature review. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.986694>
13. ChangSY, KeoghKA, LewisJE, RyuJH, Cornell LD, Garrity JA, et al. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol*. 2013;44(11):2432-7. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.05.023>.
14. Capecchi, R., Giannese, D., Sutera, D., Scarmozzino, R., Croia, C., Tavoni, A., & Migliorini, P. (2020). ANCA subclasses in IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis. \*\*, 5, 41-43. <https://doi.org/10.5114/amscd.2020.95961>
15. Akiyama, M. (2019). Serum IgG4 level and IgG4 subclass of ANCA as disease biomarker for ANCA associated vasculitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 23. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13768>
16. Tratado de diagnóstico y tratamiento de SER Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Autor: José Luis Andreu Sánchez, María Jose Cuadrado Lozano. ERGON 2023.
17. Spandorfer R, Ahmad M, Khosroshahi A. Clinical Characteristics and Classification Criteria Performance in a Single-Center Cohort of 114 Patients With Immunoglobulin G4-Related Disease. *J Clin Rheumatol*. 2023 Jan 1;29(1):23-28. doi: 10.1097/RHU.0000000000001895. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35905474.
18. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klaarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology*. 2013;57(6):2390-8. doi: 10.1002/hep.26232
19. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2.

20. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):190-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
21. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):702-14. doi:10.1038/s41584-020-0500-7
22. Maehara T, Kaneko N, Perugino CA, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, et al. Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2451-64. doi: 10.1172/JCI131700.
23. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):968-81. e14. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.004.
24. Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2): 146-51. doi: 10.1097/BOR.0000000000000686.
25. Enrique Morales, Iñigo Rúa-Figueroa, José Luis Callejas Rubio et al: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. DOI: 10.1016/j.nefro.2024.07.004
26. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089. PMID: 32348522.
27. Massicotte-Azarniouch D, Herrera CA, Jennette JC, Falk RJ, Free ME. Mechanisms of vascular damage in ANCA vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2022 May;44(3):325-345. doi: 10.1007/s00281-022-00920-0. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254509; PMCID: PMC9064952.
28. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* 2020 Apr;74:18-28. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.011. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32005600.
29. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G, Huitema MG, van der Giessen M, Limburg PC, Kallenberg CG. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol.* 1991 Mar;83(3):379-86. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05647.x. PMID: 1848489; PMCID: PMC1535341.
30. Holland M, Hewins P, Goodall M, Adu D, Jefferis R, Savage CO. Anti-neutrophil cytoplasm antibody IgG subclasses in Wegener's granulomatosis: a possible pathogenic role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol.* 2004 Oct;138(1):183-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02566.x. PMID: 15373923; PMCID: PMC1809192.
31. G. Starita Fajardo, D. Lucena López, C. Arévalo-Cañas, A. González García, Enfermedad relacionada con IgG4, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 14, Issue 31, 2025, Pages 1861-1870, ISSN 0304-5412, <https://doi.org/10.1016/j.med.2025.04.020>.
32. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JE, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Kubota K, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Sekiguchi H, Schleinitz N, Stone JR, Takahashi N, Umehara H, Webster G, Zen Y, Stone JH; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31793250.
33. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Prince-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.



Biblioteca Universitaria de Granada

## LITERATURA COMENTADA

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

### EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS INMUNOBIÓTICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

Branko Barac, Sretko Lukovic , Tijana Kojic et al: Instituto de Reumatología, Belgrado, Serbia. EULAR 11/06/2025: European Congress of Rheumatology. Poster 0483.

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que requiere una remisión temprana y sostenida para prevenir el daño articular y la discapacidad. La microbiota intestinal desempeña un papel en la

regulación inmunitaria sistémica. Datos recientes sugieren que los probióticos pueden favorecer la modulación inmunitaria y la respuesta al tratamiento en la AR.

**Objetivos:** Evaluar los efectos de la formulación probiótica sobre la actividad de la enfermedad, la calidad de vida, la fatiga y los marcadores inflamatorios en pacientes con AR recién diagnosticada tratados con terapia convencional (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) durante 12 meses).

Asimismo, evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en el perfil de tolerabilidad y seguridad del metotrexato.

**Métodos:** Diseño: Ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 12 meses, unicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. Población: 100 pacientes con AR de nuevo diagnóstico. Grupos: Grupo A: FAMEc + probióticos (n=50). Grupo B: FAMEc solos. Probióticos utilizados: Lactobacillus casei BLn2401, Lactobacillus salivarius BL2201 y Bifidobacterium breve BL3406. Evaluaciones: A los 0, 3, 6, 9 y 12 meses. Resultados: DAS28, VSG, PCR, VAS, HAQ, RAQoL, tolerabilidad al MTX. Análisis estadísticos: ANOVA de medidas repetidas, Kaplan-Meier, regresión de Cox.

**Resultados.** Características básicas: • Edad:  $57 \pm 14$  años. • Sexo:

84% mujeres. • Hipertensión: 65%. • Fumadores (actuales/exfumadores): 49%. • Sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a datos demográficos o serología de AR (FR, anti-CCP). • El MTX fue mejor tolerado en el Grupo A (0% de cambio frente al 20% en el Grupo B,  $p = 0,03$ ). Resultados clínicos clave:

- DAS28: Mayor reducción en el Grupo A ( $2,3 \pm 0,4$  frente a  $4,8 \pm 0,7$  a los 12 meses).
- Dolor (EVA): El Grupo A mejoró de 9,3 a 0,2; el Grupo B recayó a 7,8.
- VSG, PCR: Disminución significativa en el Grupo A; rebote en el Grupo B.
- HAQ y RAQoL: Mejora en el Grupo A; Empeoramiento/estancamiento en el Grupo B
- Uso de esteroides: 40% (Grupo A) vs. 80% (Grupo B) a los 12 meses ( $p < 0,05$ ). Análisis de Kaplan-Meier.
- Tasa de remisión/LDA más rápida y alta en el Grupo A ( $p < 0,05$ ) • Supervivencia (es decir, sin remisión) a los 12 meses: • Grupo A: ≈0% • Grupo B: 45%
- Predictores de remisión (Regresión de Cox) • Solo el grupo de tratamiento predijo significativamente la remisión (HR = 2,703, IC del 95%: 1,59-4,60,  $p < 0,001$ ).
- Otras variables (sexo, edad, tabaquismo, FR/anti-CCP, VSG, PCR) no fueron significativas. Se produjeron cambios longitudinales favorables en los parámetros clínicos a lo largo de 12 meses en pacientes con AR tratados con cDMARD + probióticos (Grupo A) versus cDMARD solos (Grupo B).

**Nomenclatura:** AR: artritis reumatoide, Gr: grupo, M: mes, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, DAS28: puntuación de actividad de la enfermedad, VAS: escala visual analógica, RAQoL: cuestionario de calidad de vida para la artritis reumatoide, HAQ: cuestionario de evaluación de la salud. Los valores se presentan como media  $\pm$  desviación estándar,  $p$  (tiempo): significancia del efecto del tiempo en ANOVA de medidas repetidas.  $q_2$  (tiempo): magnitud

del efecto para el tiempo ( $q_2 > 0,14$  = grande),  $p$  (Grupo x Tiempo): significancia de la interacción entre el grupo y el tiempo,  $q_2$  (Grupo x Tiempo): magnitud del efecto para la interacción. Una interacción significativa entre el Grupo x Tiempo indica que el cambio a lo largo del tiempo difirió entre los dos grupos. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta alcanzar la remisión o baja actividad de la enfermedad (DAS28c < 3,2) en pacientes tratados con inmunobióticos + FAMEc (Grupo A) frente a FAMEc solos (Grupo B) durante 12 meses. La supervivencia en este contexto representa no alcanzar aún la remisión o baja actividad de la enfermedad.

### Comentarios

El uso de probióticos adyuvantes de *L. casei* BLn2401, *L. salivarius* BL2201 y *B. breve* BL3406 con cDMARDm, produjo remisión acelerada y sostenida, reducción de la inflamación, el dolor y la discapacidad, mejor tolerancia al MTX y permitió menor uso de corticosteroides.

Se precisan y justifican estudios multicéntricos más amplios que incorporen análisis del microbioma para confirmar estos resultados y dilucidar los mecanismos subyacentes.

## LA TENDINOPATÍA DEL MANGUITO ROTADOR SE ASOCIA CON AUMENTO DE LA PUNTUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

J. Medina-Castillo, R.J. Castillo-de la Garza, D. Vega-Morales et al.  
Reumatología Clínica 21 (octubre 2025)  
501947

**Introducción y objetivo:** La artritis reumatoide (AR) puede acompañarse de síntomas musculoesqueléticos, lo que enmascara el diagnóstico de condiciones concurrentes como la tendinopatía del

manguito rotador (TMR). La TMR en pacientes con AR puede asociarse con puntajes más altos de actividad de la enfermedad.

El objetivo es evaluar la diferencia de estas puntuaciones en pacientes con AR con y sin TMR.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en pacientes con dolor de hombro que cumplían los criterios de clasificación ACR-EULAR 2010 para AR entre enero de 2022 y enero de 2023. Se utilizaron el Índice de Actividad de Enfermedad basado en 28 articulaciones usando la proteína C reactiva (DAS28-PCR), la velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG) y el Índice de Actividad de la Enfermedad Clínica (CDAI) para evaluar la actividad de la AR. La capacidad funcional se evaluó utilizando el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI). Se aplicó el cuestionario de Discapacidades de Brazo, Hombro y Mano (DASH) y se realizó un ultrasonido del hombro para detectar TMR.

**Resultados:** Los pacientes con TMR tuvieron promedios mayores en DAS-PCR (5,23, 1,28 vs. 3,08,  $p < 0,001$ ) y DAS28- VSG (5,43, DE = 1,28 vs. 3,66,  $p < 0,001$ ). Las medianas de la escala visual análoga fueron mayores en TMR (70,00 vs. 2,00,  $p < 0,001$ ). Por ultrasonido, 12 pacientes (21%) tenían sinovitis acromioclavicular. En ambos grupos se encontró artrosis glenohumeral y acromioclavicular. Ningún paciente tenía artritis en la articulación glenohumeral.

**Conclusión:** Los pacientes con AR y TMR presentan puntajes de actividad más altos que aquellos sin TMR. Se recomienda un cribado en pacientes con dolor de hombro y alta actividad de enfermedad.

### Comentarios

Trabajo con metodología adecuada y conclusiones esperadas. Las publicaciones de Reumatología Clínica tienen cada día un más alto factor de impacto.

## ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO TARDÍO: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN UN HOSPITAL NACIONAL DE PERÚ

Paul J. Tejada-Llacsá, Vidia Lumbe Diaz, Carlos Diaz-Arocotipa: Reumatología Clínica 21 (8) Oct (2025) 501948.

**Introducción y Objetivo:** Se ha descrito una mayor incidencia de AR en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) y viceversa. Además, existe un mayor riesgo de ETAI en pacientes con un diagnóstico reciente de AR. Un estudio de aleatorización mendeliana reveló que el hipotiroidismo se relacionaba con un aumento del 23 % en el riesgo de desarrollar AR. Por eso el objetivo de este estudio es determinar la asociación entre hipotiroidismo y artritis reumatoide de inicio tardío (ARIT).

**Métodos:** Estudio transversal en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (Cuzco, Perú), en 2024. La ARIT se definió como aquella que se inicia después de los 60 años.

La exposición fue el antecedente de hipotiroidismo, con covariables como sexo, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad autoinmune, factor reumatoide y anti-CCP. Se estimaron razones de prevalencia con IC 95% mediante regresión de Poisson con varianza robusta. Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 133 pacientes, 14 (10,5%) con ARIT. La edad media fue  $55 \pm 12,6$  años, el 90% eran mujeres. El 8,3% tenía hipotiroidismo, el cual se asoció con ARIT (razones de prevalencia ajustada 9,03; IC 95%: 3,17-26,68). Otros factores asociados fueron la duración de la enfermedad, el tabaquismo, el antecedente autoinmune familiar y el factor reumatoide.

**Discusión:** El estudio identificó una asociación independiente entre el hipotiroidismo y la ARIT, sugiriendo

que el hipotiroidismo podría ser un factor de riesgo en esta población. Se discuten los cambios en el sistema inmunológico relacionados con la edad, que pueden aumentar la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. La detección temprana del hipotiroidismo en pacientes con ARIT podría mejorar la gestión de comorbilidades autoinmunes y mejorar los resultados clínicos.

**Conclusión:** El hipotiroidismo se asoció independientemente con ARIT en la población estudiada, por lo que aporta evidencia sobre la relación entre hipotiroidismo y artritis reumatoide. Por otra parte, la detección y manejo precoz de esta

comorbilidad podría mejorar el tratamiento integral de la artritis reumatoide.

### Comentarios

La hipótesis central del trabajo está suficientemente demostrada, pero puede encerrar el sesgo derivado de que los pacientes proceden de un hospital de referencia, que suelen portar una mayor incidencia de situaciones complejas. Por otra parte, no se ha podido establecer la relación temporal entre el diagnóstico de hipotiroidismo y de Artritis reumatoide; ni tampoco está justificada la presunta etiología autoinmune de los casos de hipotiroidismo.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar  
Ayala  
Gutiérrez



Enrique  
de Ramón  
Garrido

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

## TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ongar J, Intapiboon P, Tanner R, et al.  
Front Immunol 2025;16:1625748.

Esta publicación es una revisión narrativa de la literatura sobre la situación de la tuberculosis (TB) en el lupus eritematoso sistémico (LES). Su argumento inicial es que, aunque parece claro que los pacientes con LES presentan más riesgo de padecer TB activa, no

sabemos todavía si esta situación se debe a la propia enfermedad o al empleo de fármacos inmunosupresores (ISs) en los pacientes. Se indica que se hizo una revisión de la literatura (PubMed y Web of Science, con los términos Tuberculosis, Systemic Lupus Erythematosus, Incidence, Prevalence, Risk factors, Infection, Vaccination, BCG, Immune response y Cytokines) para identificar estudios relacionados con las características, riesgos e incidencia de la infección

por *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) y enfermedad tuberculosa (ETB), así como la vacunación con la BCG (bacilo de Calmette-Guérin) en el contexto del LES. También incluyen una revisión de los mecanismos inmunológicos (patogénesis) relacionados con la TB y el LES, estableciendo similitudes y diferencias entre las dos entidades. La inflamación sistémica que se observa en los pacientes con LES se debe al aumento de la respuesta inmune frente a los componentes tisulares del sujeto, con producción aumentada de citoquinas proinflamatorias producidas por la respuesta Th1, que es fundamental para el control del *M.tb*. Los autores concluyen de su revisión que el LES está asociado con alto riesgo de ETB/infección *M.tb*, con altas tasas de mortalidad en comparación con sujetos sin LES, por lo que les parece esencial la detección de infección latente y el tratamiento de la TB en individuos con LES. No obstante, las cifras de ETB en pacientes con LES pueden oscilar entre 11% y menos del 1%, según el área geográfica; cuando se compararon los pacientes con infección por *M.tb* con aquellos libres de la infección, se pudo observar que los infectados estaban recibiendo dosis mayores de glucocorticoides (GCs) e ISs y podían estar en situación más activa de su LES, lo que destaca el impacto que puede tener el tratamiento inmunosupresor en la susceptibilidad a la TB en los pacientes con LES. Por otra parte, el diagnóstico de TB en pacientes con enfermedad activa y tratamiento inmunosupresor puede ser difícil, lo que hace problemática la interpretación de la infección por *M.tb* en estos pacientes.

#### Comentarios

Los pacientes en situación de inmunosupresión por su proceso de base, o en tratamiento inmunosupresor por su enfermedad autoinmune, tienen mayor riesgo

de infección por *M.tb*. o su reactivación, lo que puede observarse en el caso del LES. No obstante, sigue sin aclararse si el riesgo de TB puede verse influido por las alteraciones inmunológicas asociadas a la actividad del LES, incluso en los pacientes que no están recibiendo GCs o ISs.

#### MECANISMOS INMUNOLÓGICOS LIGADOS A LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Su S, Shih PC, Wei JC-C. Front Immunol doi: 10.3389/fimmu.2025.1651874

En este artículo de revisión narrativa se hace una amplia actualización sobre los diferentes problemas fisiopatológicos que se pueden presentar en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que padecen problemas neuropsiquiátricos (LESNSP). En relación con los tratamientos empleados para tratar el LES, el diagnóstico del LESNSP puede ser difícil (dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores, que por sí mismos pueden ser responsables de manifestaciones NSP). También la presencia de otras comorbilidades, como el síndrome antifosfolípido, alteraciones vasculares, infecciones o problemas metabólicos, pueden añadir complejidad a la situación del paciente. En cualquier caso, pendientes todavía de concretar la situación del LESNSP mediante la investigación correspondiente, se piensa en la existencia de una patogénesis multifactorial, en la que la susceptibilidad genética y factores medioambientales suponen un desbalance de citoquinas y la consecuente activación inadecuada de la respuesta inmune. La dis-

función de la barrera hematoencefálica (BHE) permite la entrada de mediadores neurotóxicos y autoanticuerpos (p.ej., anti-receptor N-methyl-D-aspartato [NMDA], anti-P ribosomal antigen, anti-Aquaporin 4-específic, anti-receptor N-metil-D-aspartate (NMDAR), anti-receptor NR2 glutamate), así como la formación *in situ* de inmunocomplejos (IC) frente a antígenos neuronales, que pueden contribuir a la lesión del sistema nervioso central (SNC). No se conoce el mecanismo exacto, pero, como se ha indicado, entre ellos pueden destacarse, el acceso de citoquinas y autoanticuerpos patogénicos al SNC a través de un BHE alterada, que pueden ser responsables de síntomas NSP, y el depósito de IC en la superficie del endotelio que activaría la cascada del complemento que también aumentaría la permeabilidad de la BHE. Es también destacable el hecho de que, a pesar de la existencia de unos criterios de nomenclatura de las manifestaciones del LESNSP, los síntomas y la clasificación correspondiente sigue siendo problemática. Por otra parte, en la práctica clínica los tratamientos biológicos actuales tampoco han demostrado una clara eficacia en el LESNSP.

#### Comentarios

La investigación en el LESNSP debe enfocarse en la mejoría de las pruebas complementarias para su diagnóstico, lo que supondrá una mayor comprensión de su fisiopatología, con el consiguiente desarrollo de tratamientos más efectivos y centrados en dianas específicas. La aproximación multidisciplinar al problema es esencial para su diagnóstico exacto, lo que requiere la colaboración de diferentes especialistas en neurología, psiquiatría, medicina vascular, medicina interna, hematología, reumatología y neurorradiología para la evaluación de la situación de los pacientes.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES PARA INDUCIR TOLERANCIA INMUNOLÓGICA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Barbado J. Biomed J 2024; 47:100724.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune potencialmente mortal, caracterizada por una respuesta inflamatoria significativa. El LES supone un fallo en la auto tolerancia con activación de linfocitos autorreactivos que mantienen el proceso patológico. Aunque los tratamientos actuales permiten la mejoría de muchos de los pacientes, algunos de ellos son refractarios a los fármacos inmunosupresores habituales y otros se reactivan tras la retirada de la medicación. Además, la toxicidad de los regímenes terapéuticos habituales, responsables de infecciones recurrentes, junto con la inflamación subyacente, contribuyen de forma significativa a la progresión del daño permanente en los distintos órganos y sistemas. En consecuencia, el manejo clínico del LES requiere tratamientos más efectivos y menos tóxicos, que en un planteamiento ideal permitan una inducción de remisión completa consiguiendo la auto tolerancia. En este contexto, se han desarrollado recientemente "terapias celulares" basadas en células madre mesenquimales (CMM) que representan un estrategia prometedora y segura para los pacientes con LES. Las CMM inhiben la activación de las células B, previenen la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en células T autorreactivas, reprograman a los macrófagos con efectos antiinflamatorios e inhiben a las células dendríticas (CD), limitando su actividad como células presentadoras de antígenos. Además, las CMM podrían inducir la tolerancia antígeno-específica, aumentando el proceso de anergia en las células autorreactivas -mediante la

inhibición de la maduración de las CD presentadoras de antígeno, bloqueando la vía del receptor de la célula T y secretando moléculas inhibitorias-, aumentando la actividad apoptótica para eliminarlas y activando las células T regulatorias (Treg) para aumentar su proliferación e inducir CD tolerogénicas. En consecuencia, la inducción de auto tolerancia facilita el balance inmune, manteniendo la inflamación bajo control y reduciendo los brotes del LES. En las figuras adjuntas, se muestra una representación de las diferentes células y mecanismos a través de los cuales pueden actuar las CMM.

### Comentarios

Existen otras publicaciones en las que se revisan de forma general aspectos relativos al mecanismo de actuación del trasplante de CMM en el LES (Narra J 2024;4: e994). En esta referencia se comenta que el empleo de CMM en el LES se ha reconocido desde hace tiempo como prometedor entre los tratamientos celulares. Las CMM ejercen su efecto terapéutico a través de una acción directa entre células o de forma indirecta, paracrina, con el resultado de una modulación en las respuestas inmunes. Existen, en cualquier caso, algunos aspectos de confusión que afectan la eficacia de las CMM para suprimir la actividad del LES. Un factor clave puede ser la influencia que ejerce el microambiente sobre la funcionalidad de las células CMM, particularmente relacionado con los procesos para elaborar el producto. Estos procedimientos, derivados del medio inflamatorio y los perfiles de citoquinas, determinan de manera crítica las capacidades moduladoras de las CMM sobre la respuesta inmune. De forma adicional, ciertas activaciones de los TLR (receptores de tipo toll) pueden alterar las respuestas de las CMM a la inflamación, dificultando su efectividad. En este sentido, se requiere un conocimiento más profundo de

las interacciones que se producen en estas situaciones, con vistas a optimizar los tratamientos basados en CMM en el LES.

## ACTIVIDAD RENAL PERSISTENTE, A PESAR DE LA REMISIÓN SISTÉMICA, TRAS TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN DOS CASOS DE NEFRITIS LÚPICA

Capon Martin I, Galindo M, Calbacho M, et al. Kidney Int Rep 2025 August 28

Los autores describen dos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con formas graves de nefritis lúpica (NL), refractarias a los tratamientos "convencionales", los que se utilizan habitualmente en la clínica, glucocorticoides, agentes citotóxicos, inhibidores de la calcineurina, fármacos biológicos (rituximab y belimumab), en los que se decidió tratamiento mediante un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMHP), con el objetivo de restablecer una situación de inmunotolerancia. Tras el TCMHP, ambas pacientes consiguieron la remisión clínica e inmunológica general de su LES, caracterizada por la normalización de los niveles de complemento, la desaparición los autoanticuerpos, anti-DNA y ANA, con resolución de las manifestaciones extrarrenales. En consecuencia, los autores consideran que estos resultados indican que el TCMHP autólogo fue efectivo para conseguir un reajuste del sistema inmune de las pacientes, eliminando los clones autorreactivos y reprogramando la tolerancia inmunológica. No obstante, a pesar de la remisión inmunológica, ambas pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico y en la biopsia renal, rea-

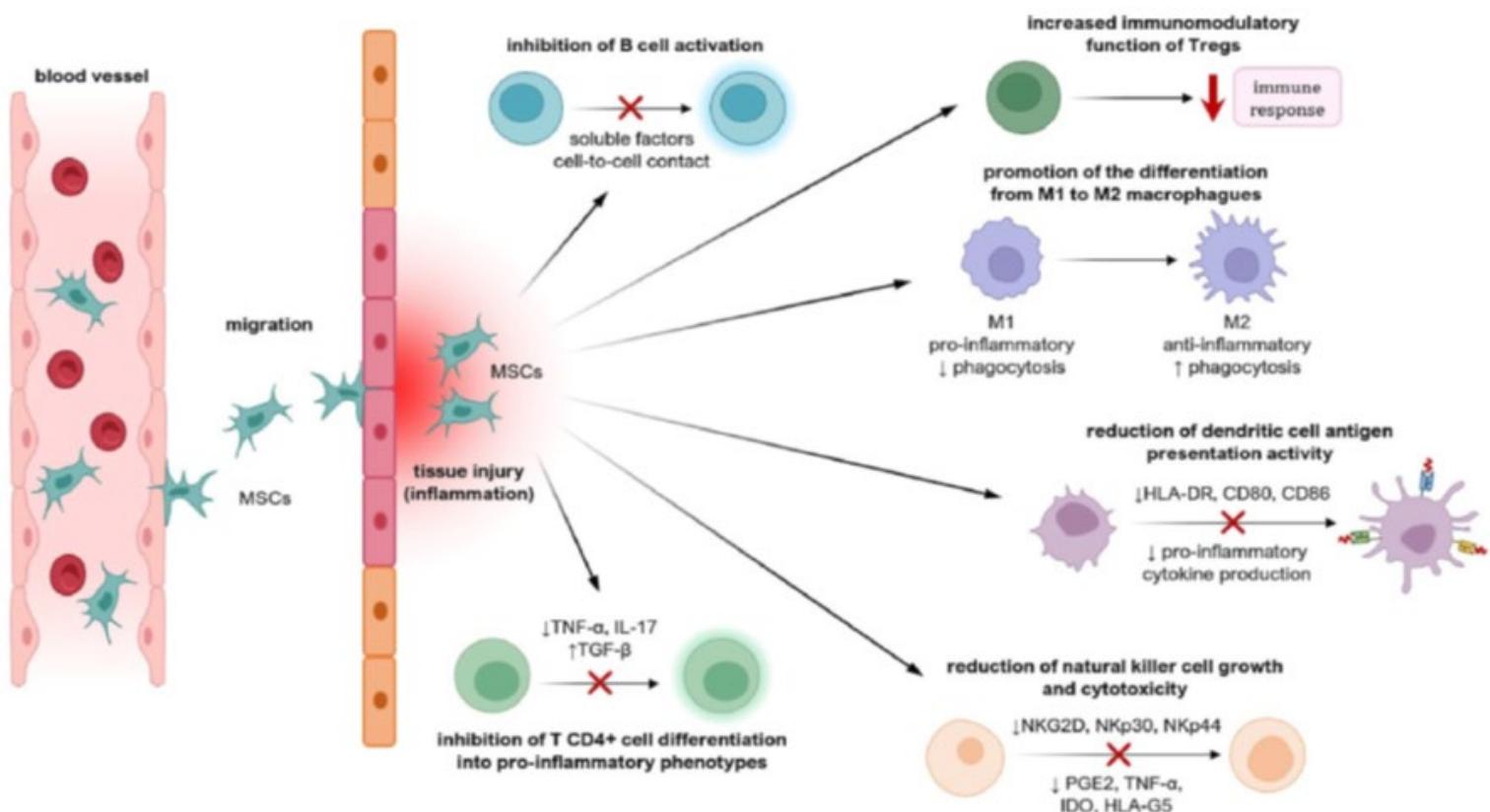
lizada tras el TCMHP, se mantenía la actividad histológica en forma de NL clases IV y V. Los autores plantean dos explicaciones alternativas: por una parte, existe la posibilidad de que, aunque se haya conseguido el control sistémico del sistema inmune, no ha sido así con respecto a la desregulación inmune en el microambiente renal (hay evidencia histológica que sugiere que las células T y B de memoria pueden persistir en el tejido renal, protegiéndolo de la modulación inmune sistémica, así como de los tratamientos inmunosupresores,

perpetuando la inflamación local, incluso tras la quiescencia de la enfermedad sistémica (*Sci Rep* 2024;14:24770)). Es posible también otra explicación, de forma que la recuperación histológica renal pueda requerir períodos más prolongados para llegar a la normalidad previa, en especial en situaciones de daño renal acumulado como el que presentaban estas pacientes.

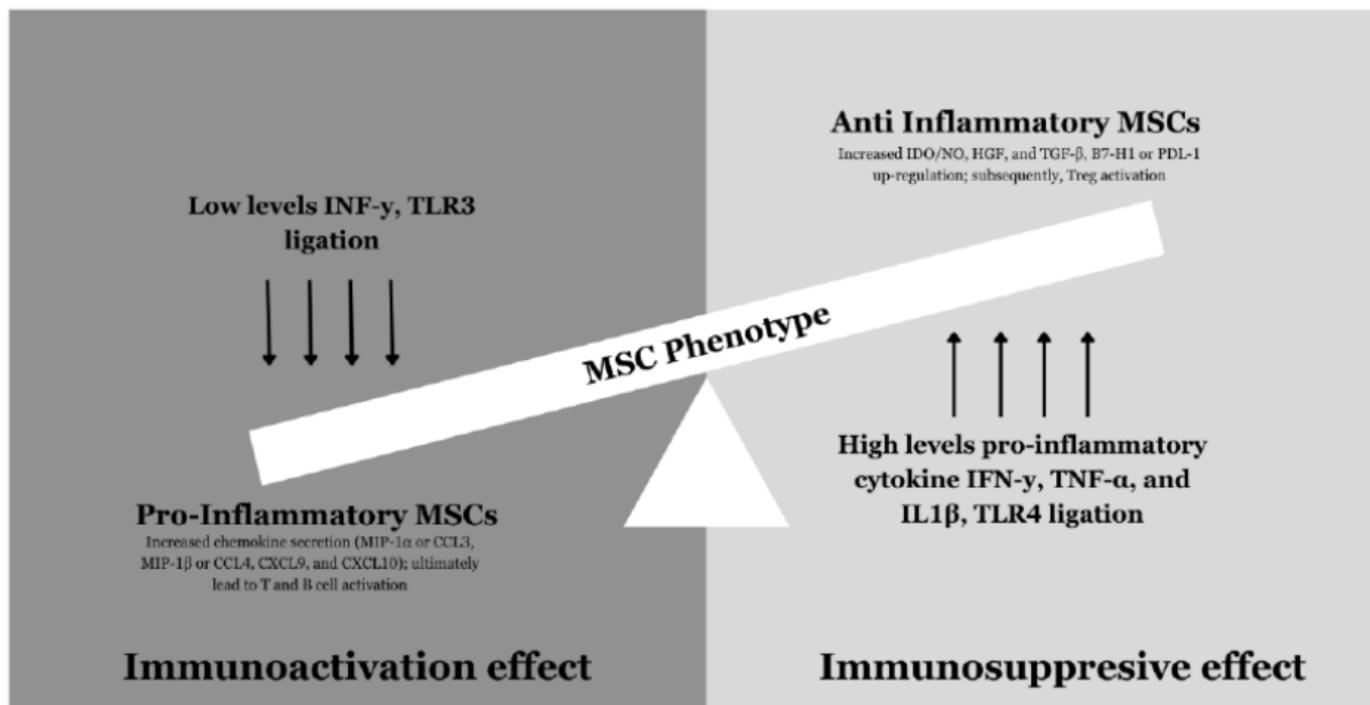
### Comentarios

Estos dos casos nos muestran una de las posibilidades de tratamiento

mediante terapia celular que están disponibles en la actualidad en nuestro entorno. Aunque los resultados no son tan positivos como los que se han descrito en otros lugares (*Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:719–27), cuestión que puede relacionarse con los protocolos de actuación llevados a cabo en los distintos centros, las expectativas que se abren con este tipo de terapia son esperanzadoras, especialmente para cuando la tecnología necesaria para su implementación se encuentre al alcance de más centros.



Mecanismos de migración de las células madre mesenquimales (MSCs) a los tejidos periféricos y actuación sobre las células inmune diana: inhibición de células B activas y diferenciación de TCD4+; aumento de células T regulatorias (Tregs); promoción de la diferenciación de macrófagos pro-inflamatorios (M1) a macrófagos anti-inflamatorios (M2); reducción de la actividad presentadora de antígeno de las células dendríticas (DCs); reducción en el número y actividad de las células natural killer (NK). *Biomed J* 2024; 47:100724.



El proceso de elaboración determina el fenotipo de las células madre mesenquimales (MSC). Las citoquinas altamente inflamatorias hacen que las MSC ejerzan un efecto inmunosupresor, lo que supone la base de la utilización de las MSC en diferentes enfermedades autoinmunes, incluido el lupus eritematoso sistémico. B7-H1 or PDL1: programmed death ligand-1; CXCL9/10: chemokine (C-X-C motif) ligand 9/10; HGF: hepatocyte growth factor; IDO: indolamine dioxygenase; IFN: interferon; MIP-1α/β: macrophage inflammatory protein 1α/β; NO: nitric oxide; TGF-B: transforming growth factor β; TLR: Toll-like receptor; TNF-alfa: tumor necrosis factor alfa. (Narra J 2024;4: e994)

## RETIRADA DE LA HIDROXICLOROQUINA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ESTUDIO DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA CON 3 AÑOS DE SEGUIMIENTO

Delai M, Simon RB, Cardoso EM, et al. *Rheumatology*, 2025; keaf498, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf498>

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia y los factores asociados a los brotes de actividad en el lupus eritematoso sistémico (LES) tras la suspensión del tratamiento con Hidroxicloroquina (HCQ). Se compararon las características clínicas y serológicas en el momento de la suspensión de la HCQ, en los pacientes que presen-

taron brotes de actividad (alguno, repetidos o graves), frente a aquellos que se mantuvieron libres de brote durante el periodo de seguimiento, con un periodo de observación previsto de hasta 36 meses. Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher y las variables continuas con las pruebas adecuadas en base a su normalidad y varianza. Entre los 42 pacientes incluidos, 12 (29%), 15 (36%), y 14 (38%), presentaron brote durante el primero, segundo y tercer año, respectivamente. Durante 36 meses, 21 (50%) tuvieron al menos un brote, 10 tuvieron un brote grave y 8 tuvieron brotes repetidos. Hubo 19 pacientes que no presentaron brotes. Los bajos niveles de C3 basales se asociaron con algún brote ( $p < 0.001$ ), brotes re-

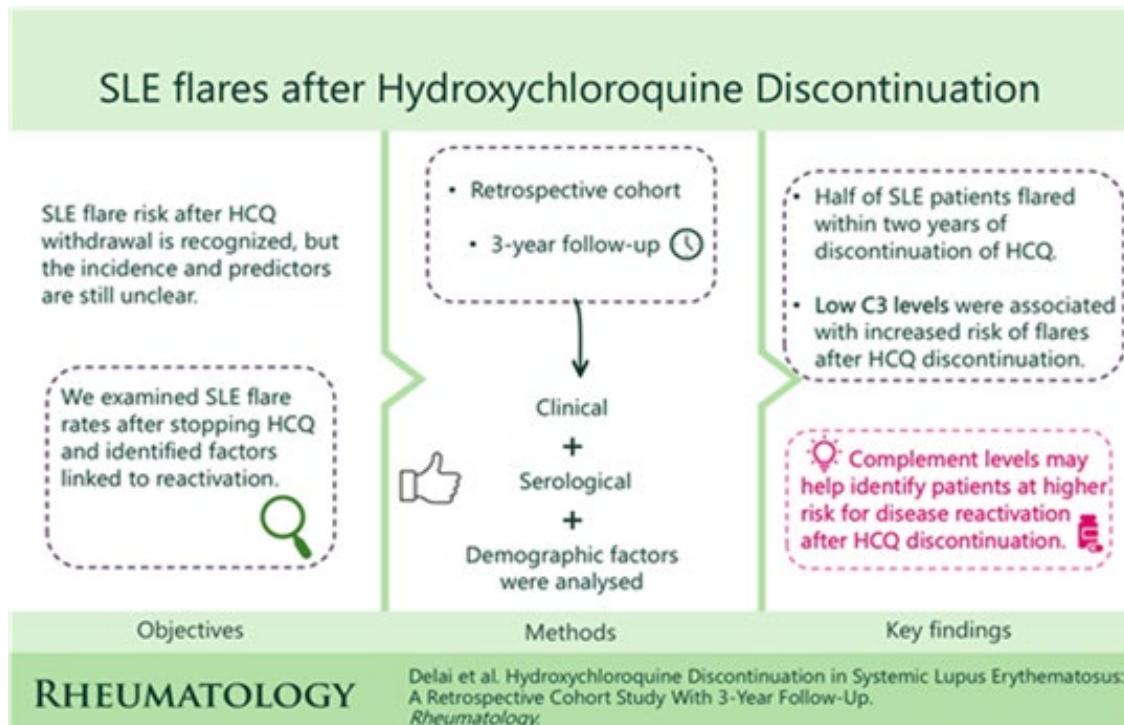
petidos ( $p < 0.001$ ) y brotes graves ( $p = 0.014$ ), comparado con aquellos que no tuvieron brotes. Pacientes con C3 basal bajo tuvieron brotes más tempranos y frecuentes (log-rank  $p < 0.001$ ), con hazard ratio de 10.18 (IC95%: 3.26–31.84,  $p < 0.001$ ) frente a quienes tenían C3 normal. Otras manifestaciones clínicas o aspectos de laboratorio no se asociaron con prevención del brote. Los autores concluyen que la mitad de los pacientes que suspendieron la HCQ tuvieron brotes en los dos años siguientes y que los niveles bajos de C3 se asocian con mayor riesgo de brotes de actividad, por lo que consideran usar esta determinación para ayudar a identificar a aquellos pacientes con más riesgo de reactivación tras la discontinuación de la HCQ.

**Comentarios**

Esta publicación se suma a otras, también recientes, que constatan el riesgo de brote de actividad en pacientes con LES en los que, por diferentes motivos, especialmente

te toxicidad macular, se suspende el tratamiento con HCQ (Joint Bone Spine 2024;91:105756; Lupus Sci Med 2025;12:e001434). En este trabajo se concreta que, con vistas a controlar un eventual

brote de actividad del LES, los pacientes con disminución del C3 en el momento de la retirada de la HCQ, deben ser vigilados de forma más estrecha en su evolución clínica.



## RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO EN FASE 3 DEL TRATAMIENTO CON TELITACICEPT EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO ACTIVO

van Vollenhoven RF, Wang L, Merrill JT, et al. N Engl J Med 2025;393:1475-1485.

Telitacicept es un nuevo fármaco biológico, inhibidor de las citoquinas BLyS (B-lymphocyte stimulator) y APRIL (a proliferation-inducing ligand), que se ha mostrado eficaz,

en un ensayo clínico previo en fase II, para el tratamiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) activo. En esta publicación se comentan los aspectos relativos al ECCA en fase 3 realizado en China con pacientes lúpicos en situación de actividad, que se asignaron de forma aleatoria, 1/1, para recibir Telitacicept, 160 mg, o placebo, por vía subcutánea, semanal, durante 52 semanas, junto con tratamiento habitual (SoC). El resultado final principal, que se comparó entre los dos grupos a

las 52 semanas, fue el SRI-4 modificado (reducción de al menos 4 puntos desde el momento basal en la puntuación SELENA-SLEDAI, ausencia de nueva actividad BILAG A o más de un B, sin empeoramiento de la puntuación PGA (valoración global por el médico) en una EVA (escala analógica visual) de 0 a 3, (aumento < 0.3, indicativo de empeoramiento desde la situación basal de la actividad clínica del LES) (N Engl J Med 2005; 353: 2550-8.). De los 433 adultos evaluados, se aleatorizó a 335 (167

en el grupo de Telitacicept y 168 en el grupo del placebo). En la semana 52, hubo una respuesta SRI-4 significativamente mayor en el grupo de Telitacicept que en el que recibió únicamente la terapia SoC (67.1% vs. 32.7%; diferencia ajustada de 34.5 puntos porcentuales; intervalo de confianza [IC]95%, 24.3 a 44.7; P<0.001). Se observó una reducción de al menos 4 puntos desde la situación basal en el SELENA-SLEDAI en 70.1% del grupo de Telitacicept y de un 40.5% en el grupo del placebo (diferencia, 29.6 puntos porcentuales; IC95%, 13.1 a 46.1). Los eventos adversos, que fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento del ensayo, fueron más frecuentes en el grupo del Telitacicept que en el grupo del placebo (74.9% vs. 50.0%). Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de Telitacicept fueron, infec-

ción del tracto respiratorio superior (31.7% vs. 19.0%), reducción de los niveles de IgG (15.6% vs. 1.2%) y de IgM (15.0% vs. 0.6%), séricas, así como reacciones en el lugar de la inyección (12.6% vs. 0.6%). Los autores concluyen de este estudio que el tratamiento con Telitacicept es eficaz aunque hay algunos efectos adversos.

### Comentarios

El efecto neto del Telitacicept dirigido a dos dianas terapéuticas no se ha establecido definitivamente, pero la inhibición de APRIL y el antígeno de maduración de las células B puede inhibir la formación de células plasmáticas y la producción de autoanticuerpos. Los resultados de este ECCA son muy positivos, pero hay una cuestión inicial importante, de forma que se hace necesario evaluar la situación en otras etnias (Rheumatology 2010;49:128), dado que todos los pacientes eran chinos. Otra cuestión que puede plantearse se refiere a la utilidad del SRI-4 como resultado válido para interpretar la eficacia del tratamiento (Lupus 2018; 27:955), pero SRI-4 y BICLA son los dos índices de respuesta al tratamiento que se utilizan para evaluar la evolución de los pacientes con LES en la actualidad. En este sentido, debe destacarse que en un ensayo de belimumab en fase II, que se utilizó para una validación del SRI-4, se obtuvo un 46% (43% en el BLISS-76 [Arthritis Rheum 2011; 63:3918]) de respuesta en los sujetos serológicamente activos que habían recibido el fármaco (Arthritis Rheum 2009;61:1143), frente al 67% obtenido en los pacientes que recibieron Telitacicept en este ECCA, lo que supone un 46% más de resultados positivos.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## ¿DEBERÍAMOS HACER UN USO MÁS AMPLIO O LIBERAL DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Bucci T, Menichelli D, Palumbo IM et al. Cells 2025, 14:353. <https://doi.org/10.3390/cells14050353>

La guía EULAR de 2019 para el manejo del síndrome antifosfolípido (SAF) menciona el uso de estatinas como posible tratamiento antitrombótico adyuvante a los fármacos antivitamina K en pacientes con trombosis recurrente (EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213). En pacientes con SAF las estatinas podrían ser un pilar del tratamiento en la tromboprofilaxis primaria y secundaria. Sin embargo, la evidencia que respalda la recomendación EULAR proviene principalmente de estudios realizados en pacientes con LES o sin enfermedades autoin-

munes, y los estudios disponibles en SAF son escasos y preclínicos o retrospectivos.

Esta revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar los estudios que evalúan los posibles efectos antitrombóticos de las estatinas en pacientes con SAF, destacando los avances logrados e identificando áreas para futuras investigaciones.

### Comentarios

La mayoría de los estudios que investigan los posibles efectos beneficiosos de las estatinas en el proceso trombótico mediado por anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) provienen de investigaciones preclínicas. Así, se ha observado tras la exposición a fluvastatina o a simvastatina una reducción dosis-dependiente en la expresión de E-selectina e ICAM en monocitos de vena umbilical humana expuestos a AAF IgM anti-β2GPI, efectos mediados por la inhibición de NF-κB. En ratones expuestos a AAF IgG de pacientes con SAF, la administración de fluvastatina se ha asociado con trombos de menor tamaño y niveles reducidos de ICAM-1 en comparación con placebo. Por último, en ratones CD-1 tratados con AAF monoclonales, rosuvastatina ha inducido vasodilatación de las arterias mesentéricas mediada por óxido nítrico.

En estudios clínicos sobre pacientes con SAF tratados con fluvastatina se ha observado una reducción de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TF y TNF-α. En otro estudio en pacientes con SAF asociado o no a LES, la administración de fluvastatina se asoció a una disminución de los niveles de IL-6, IL-1β, VEGF, TNF-α, IFN-α, IP-10, sCD40L y TF.

Dos estudios observacionales retrospectivos han investigado el riesgo de trombosis en pacientes con SAF tratados con estatinas. El primer estudio evaluó el riesgo de un primer evento trombótico en una población de 80 pacientes con LES y positividad de AAF, de

los cuales 23 (28,8 %) recibían estatinas, con un periodo de seguimiento medio de 69 meses. El tratamiento con estatinas se asoció con un menor riesgo de un primer proceso trombótico, si bien este efecto no se observó en pacientes con títulos de AAF de moderados a altos (*Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies; doi: 10.1177/0961203317716787*).

El segundo estudio se centró en el riesgo de trombosis recurrente en una cohorte de 184 pacientes con SAF trombótico, de los cuales 103 (55,6 %) recibían estatinas. Despues de un seguimiento medio de 48,5 meses y ajustando por el uso de ACO, antiplaquetarios e hidroxicloroquina, se observó una reducción del riesgo de trombosis recurrente en los pacientes que tomaban estatinas (*Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome; doi: 10.1093/rheumatology/keab410*).

El riesgo trombótico en pacientes con SAF es dinámico y evoluciona a través de diferentes mecanismos durante su curso natural. Por ejemplo, la mayor prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV) como presentación inicial indicaría que los eventos tromboembólicos debidos a la activación directa de la cascada de la coagulación constituyen probablemente el mecanismo fundamental en las fases iniciales. Sin embargo, el aumento progresivo de la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE) con el tiempo, incluso en pacientes que ya reciben anticoagulantes orales (ACO), ha llevado a la hipótesis de que, en etapas posteriores, el riesgo trombótico estaría más directamente relacionado o promovido por procesos ateroscleróticos (favorecidos por un estado proinflamatorio relacionado con el SAF), que no

son contrarrestados eficazmente por los ACO. En este contexto, las estatinas pueden representar una valiosa herramienta terapéutica que podría atenuar el riesgo de tromboembolismo, particularmente arterial, probablemente modulando el estado proinflamatorio y el estrés oxidativo de los pacientes con SAF.

En conclusión y relacionado con el SAF en su vertiente trombótica, son necesarios ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar la superioridad de estrategias antitrombóticas alternativas sobre el régimen tradicional de monoterapia con antivitamina K (AVK). Los estudios que investigan el papel potencial de las estatinas como complemento de los AVK deben considerar factores como las variaciones de dosis, las diferencias entre las clases de estatinas (p. ej., hidrofílicas frente a lipofílicas), el fenotipo trombótico (p. ej., ATE o TEV), la presencia de enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas y el perfil de AAF.

Como sección anexa a esta revisión, añadiremos que no debe olvidarse el beneficio que podría obtenerse del uso de estatinas en pacientes con SAF obstétrico. Debe señalarse en primer lugar que, a pesar de la consideración de la FDA, según la cual las estatinas están clasificadas como categoría X de embarazo, lo que significa que están contraindicadas durante la gestación y la lactancia, un reciente estudio a escala nacional ha señalado que durante el embarazo no se observó un aumento significativo de malformaciones congénitas tras la exposición a estatinas durante el primer trimestre (*Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to statins among women with dyslipidemia: a nationwide cohort; doi: 10.1007/s00431-025-06119-3*), si bien el uso de estatinas de alta intensidad (p. ej., atorvastatina 40-60 mg/día o rosvastatina 20 mg/día) se asoció

con un mayor riesgo (clasificación de la intensidad de las estatinas: consultar Ann Intern Med. 2014. doi: 10.7326/M14-0126).

Algunos de los mecanismos por los que las estatinas podrían ejercer un efecto beneficioso en pacientes con SAF obstétrico están relacionados con sus efectos sobre la NETosis y sobre el óxido nítrico. En este sentido, en ratones con SAF obstétrico, simvastatina ha mejorado la perfusión sanguínea placentaria y este efecto podría estar mediado por una regulación de la NETosis (por disminución de la producción de trampas extracelulares de neutrófilos o NETs), tanto *in vivo* como *in vitro*, atenuando el estrés oxidativo (Simvastatin ameliorates adverse pregnancy by inhibiting glycolysis-related NETs in obstetrical antiphospholipid syndrome doi: 10.1016/j.lfs.2024.123215). Por otro lado, la combinación de triple terapia con HBPM, AAS y pravastatina ha aumentado los niveles séricos de óxido nítrico, mejorando significativamente la hemodinámica placentaria y los resultados maternos y neonatales en mujeres y ratones con SAF (Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114217).

Como conclusión en relación con el SAF en su vertiente obstétrica, las estatinas de baja intensidad (simvastatina 10 mg/día, pitavastatina 1 mg/día, pravastatina 10 mg/día, fluvastatina 20 mg/día) podrían tener indicación en gestantes con eventos obstétricos refractarios a triple terapia basada en hidroxicloroquina, AAS y HBPM.

## ¿INFRALORIZAMOS LA IMPORTANCIA DE LAS CÉLULAS NK EN GESTANTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO?

Martirosyan A, Kriegova E and Manukyan G. NK cell dysfunction in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2025; 16:1593705. doi: 10.3389/fimmu.2025.1593705.

En la actualidad existe escasa información sobre el potencial de las células NK en la patogenia de los eventos clínicos del síndrome antifosfolípido (SAF), si bien se conoce el impacto de las células NK en la regulación inmunitaria, la función vascular y el curso del embarazo. Como células inmunitarias innatas, las células NK pueden activarse de forma dependiente de anticuerpos, y ello llevaría a inducir citotoxicidad celular. En este proceso, las células NK reconocen y se unen a la porción Fc de los anticuerpos que se han adherido a las células diana. Con sus propiedades inmunorreguladoras en el útero, las células NK desempeñan un papel crucial al facilitar la remodelación del tejido endometrial, modular la función vascular y contribuir a la formación de la placenta, todo lo cual es esencial para un embarazo a término. En el SAF, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) puede alterar el equilibrio de la regulación inmunitaria mediada por las células NK, lo que podría conllevar alteraciones en la activación celular, la producción de citocinas y las funciones citotóxicas. Dada la naturaleza multifactorial de las células NK en sangre periférica y útero, esta revisión proporciona información sobre los posibles mecanismos subyacentes de su interrelación con los AAF, y en las líneas que siguen analizaremos de qué modo las células NK pueden contribuir a las complicaciones del embarazo en el SAF.

## Comentarios

En la sangre periférica humana existen dos subgrupos principales de células NK según su expresión diferencial de CD16 y CD56. El subconjunto predominante CD16+CD56dim se reconoce principalmente por sus funciones citotóxicas, mientras que el minoritario CD16–CD56bright destaca por su intensa producción de citocinas, similar a la de las células T auxiliares CD4+.

La mayoría de los estudios sobre células NK en el SAF se han centrado principalmente en casos obstétricos. Un estudio sobre el recuento de células pNK (*p* = circulación periférica) en el SAF observó un número significativamente mayor de células pNK en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que presentaban abortos espontáneos recurrentes (AER) en comparación con pacientes con AER en mujeres sin AAF (consultar bibliografía en la incluida en el artículo de revisión que estamos comentando, doi: 10.3389/fimmu.2025.1593705).

En un estudio dirigido a evaluar si las células NK y las células T reguladoras (Treg) podrían participar en patogenia de las pérdidas recurrentes del embarazo (PRE) de etiología desconocida, se administraron inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (High doses of intravenous immunoglobulin stimulate regulatory T cell and suppress natural killer cell in women with recurrent pregnancy loss. doi: 10.1016/j.jri.2023.103977). Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de IGIV (400 mg/kg, durante 5 días entre las 4 y 6 semanas de gestación) en mujeres con PRE, y se recolectaron muestras de sangre antes de la infusión, una semana después (1 sem) y a las ocho semanas de gestación/en el momento del aborto espontáneo (8 sem). Como conclusión, las IVIG aumentaron los porcentajes de células Treg y suprimieron la actividad de las células NK en las prime-

ras etapas del embarazo, lo que se asoció con una mayor proporción de partos con feto vivo.

Retomando las pacientes con SAF, un estudio evidenció la existencia de un mayor porcentaje de células pNK en pacientes con SAF con abortos, preeclampsia o síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) en comparación con gestantes portadoras de AAF sin complicaciones obstétricas. Como continuación de este estudio, tras un primer aborto espontáneo, las pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM). Durante el seguimiento, las pacientes que sufrieron abortos espontáneos posteriores recibieron inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) durante su siguiente embarazo, manteniendo el tratamiento hasta la semana 32 de gestación. Este enfoque combinado mejoró la tasa de complicaciones del embarazo, presumiblemente al influir en las células pNK como uno de los mecanismos subyacentes. Se ha señalado que las IGIV inhiben la actividad de las células NK *in vitro* de manera dosis-dependiente. Estudios más recientes han subrayado que el tratamiento con IGIV durante el embarazo puede disminuir además la actividad de citotoxicidad de las células pNK. En resumen, los datos existentes indican que el tratamiento con IGIV reduciría el recuento de células NK en la circulación periférica, si bien no se dispone de datos sobre su impacto en las células uNK (*u* = útero).

Existe la posibilidad de que procesos que amenacen el embarazo, incluida la desregulación medida por células NK, se desarrollen potencialmente después de la implantación. Entre los escasos estudios sobre la composición de células uNK en pacientes con SAF, uno de ellos analizó muestras de decidua obtenidas mediante legrado de mujeres con AER refractario mediado por AAF tras una pérdida gestacional antes de las 14 semanas de gestación, en comparación con un grupo control de pacien-

tes que se sometieron a una interrupción voluntaria del embarazo durante el mismo período gestacional. Los autores señalaron que existía una sobreexpresión de células UNK CD16+CD56dim en el SAF, determinada mediante análisis inmunohistoquímico de muestras de decidua. No obstante, estudios recientes sugieren que la importancia del recuento de células uNK sobre el resultado del embarazo podría estar sobreestimada, siendo la activación inapropiada un factor más decisivo.

Se ha propuesto que la presencia de AAF (de modo particular de anti-β2GPI) podría remodelar las células uNK, llevándolas a un estado parcialmente disfuncional, lo que finalmente contribuiría a las alteraciones patológicas observadas en el tejido placentario. El examen de la vascularización placentaria ha revelado otro posible indicador de disfunción de las células uNK. El adelgazamiento de las paredes de los vasos y la reducción de los niveles de VEGF-A podrían estar asociados con la alteración de las propiedades proangiogénicas y secretoras de las células uNK en el SAF.

El número y el estado de las células uNK, ya sean activadas o inhibidas, parecen ser cruciales para el éxito del embarazo. Cualquier desequilibrio en las células uNK puede comprometer su capacidad para realizar sus funciones normales, lo que podría provocar complicaciones del embarazo como la preeclampsia. En este sentido, se ha descrito sobreactivación de las células NK en la preeclampsia, con incremento de la actividad citotóxica de dichas células asociado a niveles elevados de IFN-γ intracelular en las células NK de la decidua y de la placenta.

Como conclusión, aunque la información sigue siendo limitada, la evidencia disponible sugiere que las células uNK en el SAF son disfuncionales. Las células uNK parecen desempeñar un papel fundamental en la morbilidad obstétrica de pacientes con SAF. La actividad alterada de las células NK, poten-

cialmente inducida por los AAF, y el microambiente decidual pueden afectar el desarrollo placentario, la remodelación vascular y promover el desarrollo de efectos adversos durante el embarazo, como abortos espontáneos recurrentes, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia, que se observan con frecuencia en el SAF. Reconocer su papel brinda una oportunidad para que futuras investigaciones dilucidén con mayor claridad los mecanismos subyacentes a su disfunción y exploren estrategias terapéuticas dirigidas a las células uNK, que podrían mitigar las complicaciones placentarias en el SAF. Finalmente y como observación personal, desde el punto de vista clínico, el estudio de las poblaciones linfocitarias en sangre periférica, aun considerando sus limitaciones, y el empleo juicioso de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) pueden ser vías que podrían mejorar el pronóstico maternofetal de pacientes con SAF obstétrico refractario.

## INFECCIÓN, ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y TROMBOSIS: UN DILEMA ABIERTO

Smiyan S, Kuzmina G, Garmish O, Komorovsky R. Infection-Triggered Antiphospholipid Syndrome: A Critical Overview. Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2025;17:173–183. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S541224>.

La presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (AAF) en enfermedades infecciosas se conoce desde su descripción inicial en pacientes con lúes. Más recientemente, la pandemia de COVID-19 ha renovado el interés en la posible asociación entre las infecciones y la positividad de los AAF. Los eventos trombóticos que se producen en el contexto de infecciones virales o bacterianas plantean interrogantes sobre la causalidad y fisiopatolo-

gía. Si bien las infecciones pueden inducir una positividad transitoria de AAF sin consecuencias clínicas, también pueden, en ciertos casos, desencadenar un síndrome antifosfolípido (SAF) manifiesto o su forma más grave, el SAF catastrófico (SAFc). Esto plantea un dilema diagnóstico y terapéutico, de modo que sigue siendo fundamental distinguir entre la detección incidental de AAF relacionada con infecciones, del verdadero SAF con riesgo de complicaciones trombóticas.

### Comentarios

Las principales infecciones que se han descrito relacionadas con la positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son las siguientes: 1. Infecciones virales: COVID-19, VIH, virus de hepatitis B, C y E, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster y citomegalovirus. 2. Infecciones bacterianas: Lyme / neuroborreliosis, lúes, micobacterias (tuberculosis, lepra), Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia y Streptococcus pyogenes ( fiebre reumática aguda).

Destacamos una revisión sistemática (Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection; doi: 10.1177/0961203316640912) sobre 259 publicaciones con 293 casos de infecciones asociadas a la presencia de AAF. Se identificaron tres grupos diferentes de pacientes: el grupo 1 incluyó pacientes que cumplieron los criterios de SAF (24,6%), el grupo 2 comprendió pacientes que desarrollaron AAF transitorios con fenómenos tromboembólicos (43,7%) y el grupo 3 incluyó pacientes que desarrollaron AAF transitorios sin eventos tromboembólicos (31,7%). La infección precedente más común fue viral (55,6%). En los casos que desarrollaron eventos tromboembólicos, los virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis C fueron los referidos más frecuentemente. El parvovirus B19 fue el más común en los casos que desarrollaron anticuerpos sin eventos

tromboembólicos. Los anticuerpos anticardiolipina positivos fueron los más prevalentes, coexistiendo los isotipos IgG e IgM. La mayoría de los pacientes en los grupos 2 y 3 negativizaron los AAF en los primeros 6 meses.

Aunque se han detectado AAF en una proporción significativa de pacientes con COVID-19, la mayoría no ha cumplido los criterios clínicos de SAF. Estos anticuerpos se han considerado generalmente transitorios; sin embargo, en casos graves acompañados de tormenta de citocinas, el daño endotelial podría haber contribuido a las complicaciones trombóticas. La ausencia de una asociación consistente entre la positividad de los AAF y las características clínicas del SAF podría explicarse en gran medida por limitaciones metodológicas. En cualquier caso, los mecanismos potenciales que pueden explicar la asociación entre COVID-19 y la coagulopatía a nivel molecular y celular son múltiples (COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside; doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004). El SARS-CoV2, a través de ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), puede causar una disminución de angiotensina 1-7, péptido antiinflamatorio y antitrombótico. La angiotensina 1-7 aumenta la producción endotelial de óxido nítrico y prostaciclina e inhibe la activación de plaquetas. El coronavirus también facilita la sobreexpresión de factores de crecimiento endotelial y de otras moléculas protrombóticas (LOX-1, COX-2 y VEGF) en el endotelio. La disfunción endotelial es un componente crítico de la generación y activación de la trombina a través de la liberación del factor procoagulante FVIII y de la formación de multímeros del factor de von Willebrand. Por otro lado, el papel de la NETosis (liberación de trampas extracelulares de neutrófilos, NETs) en la inducción de la trombosis está bien establecido y existen evidencias de que contribuye al riesgo trombótico en pacientes COVID-19. Por último, las muta-

ciones protrombóticas, principalmente las mutaciones del Factor V Leyden y del gen de la protrombina G20201A, pueden contribuir al desarrollo de trombosis en pacientes con COVID-19.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar los *mecanismos del SAF inducido por infecciones:*

**1. Mimetismo molecular.** Esta hipótesis postula que los抗ígenos microbianos —como los de Streptococcus pyogenes, Borrelia burgdorferi y Mycobacterium tuberculosis— comparten similitud estructural con la β2-glicoproteína I (β2GPI). Los anticuerpos de reactividad cruzada resultantes se dirigen tanto a抗ígenos microbianos como a autoantígenos, lo que puede alterar la tolerancia inmuno-lógica y desencadenar fenómenos autoinmunes.

**2. Activación del receptor tipo Toll 4 (TLR4).** Los lipopolisacáridos bacterianos y las glicoproteínas virales pueden estimular el TLR4 directamente en las células inmunitarias innatas, iniciando una tormenta de citocinas y la activación endotelial. Paralelamente, el mimetismo molecular puede conducir a la generación de AAF, en particular anticuerpos anti-β2GPI, que pueden formar inmunocomplejos que también activan TLR4 en monocitos y células dendríticas. De este modo, tanto los patógenos como los AAF pueden contribuir a la inflamación endotelial y a la trombosis mediadas por TLR4.

**3. Eliminación deficiente de inmunocomplejos.** Los AAF pueden depositarse en las superficies endoteliales, activar la cascada del complemento e iniciar inflamación y trombosis localizada. Este mecanismo parece particularmente relevante en infecciones sistémicas que se acompañan de hipocomplementemia.

**4. Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs).** Se ha señalado que los AAF aumentan la formación de NETs durante el proceso infeccioso, promoviendo la activación plaquetaria, el daño endotelial y la

trombosis. Este mecanismo se ha relacionado con el SAF asociado a la infección COVID-19.

**5. Teoría del «second hit».** Los AAF circulantes pueden permanecer clínicamente silentes hasta que un estímulo proinflamatorio secundario, como una infección, cirugía, parto o un traumatismo, desencadena un evento trombótico.

El espectro clínico del SAF inducido por un proceso infeccioso abarca desde manifestaciones transitórias y autolimitadas hasta eventos trombóticos graves. La presentación clínica está influenciada por la naturaleza del agente infeccioso, la magnitud de la respuesta inmunitaria del huésped y el tipo de AAF y, aunque el espectro es amplio, las manifestaciones son generalmente menos frecuentes y graves que en el SAF primario. La trombosis venosa es la complicación más prevalente y suele afectar a las venas profundas de las extremidades inferiores, las arterias pulmonares o, especialmente en la infección por el virus de la hepatitis E (VHE), las venas hepáticas y esplácnicas.

Los eventos arteriales, aunque menos frecuentes, incluyen accidentes cerebrovasculares isquémicos (sobre todo en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vascular) e infarto de miocardio, bazo, riñón y cerebro.

Las complicaciones obstétricas, aunque menos frecuentes que en el SAF primario, pueden incluir abortos espontáneos recurrentes en el primer trimestre, preeclampsia o parto prematuro.

La trombocitopenia se observa en aproximadamente un tercio de los casos y puede presentarse de forma aislada o junto con eventos trombóticos.

Los síntomas neurológicos son heterogéneos. El accidente cerebrovascular es el más frecuente, pero también se han descrito corea (sobre todo en la fiebre reumática en fase aguda), así como disfunción cognitiva y psicosis (particularmente en la neuroborreliosis).

Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir anomalías valvulares como insuficiencia mi-

tral o endocarditis de Libman-Sacks; los trastornos de la conducción son raros.

El *síndrome antifosfolipídico catastrófico* (SAFc), aunque infrecuente, representa una forma potencialmente mortal desencadenada por infecciones graves como la sepsis, la tuberculosis o la infección COVID-19. Se caracteriza por trombosis microvascular difusa y síndrome de disfunción multiorgánica. Se han descrito también casos de SAFc asociados con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), fiebre reumática aguda y neuroborreliosis. Sin embargo, la certeza de la existencia de una relación patogénica es limitada. En muchos de los casos descritos, la positividad de los AAF ha sido transitoria y las características clínicas y de laboratorio no se han adaptados a los criterios de clasificación de consenso del SAF.

De acuerdo con el párrafo precedente, uno de los principales retos en el diagnóstico del SAF en contextos infecciosos radica en confirmar la persistencia de los AAF durante 12 semanas. Esto no suele ser posible cuando la trombosis se produce durante la fase aguda de la infección, y en esta situación las decisiones clínicas y terapéuticas deben tomarse de modo individual. La mayor complejidad diagnóstica surge en el SAFc, donde la existencia de microangiopatía trombótica inducida por el proceso infeccioso puede ser debida a procesos con un comportamiento clínico similar al SAFc; tal sería el caso de la púrpura trombocitopénica trombótica y del síndrome urémico hemolítico.

También es de interés distinguir el SAF de las coagulopatías relacionadas con infecciones (como las observadas en la sepsis, la infección COVID-19 o el VIH). La elevación del dímero D y del fibrinógeno en ausencia de AAF sugiere una coagulopatía de origen infeccioso, mientras que la presencia de anticuerpos anti-β2GPI, la persistencia de los AAF o la existencia de antecedentes clínicos relevan-

tes (p. ej., trombosis o complicaciones obstétricas) sugiere el diagnóstico de SAF primario.

A modo de resumen, algunas diferencias de interés clínico entre el SAF primario vs. el inducido por infecciones pueden ser las siguientes: 1. Tipo de AAF: aCL IgG a títulos elevados, beta 2 GPI + (SAF primario) vs aCL IgM en títulos bajos, beta 2 GPI -. 2. Persistencia de AAF: ≥ 12 semanas (SAF con criterios clasificatorios) vs. transitorios (infección). 3. Comienzo: Enfermedad autoinmune previa, sin infección vs. durante o inmediatamente después de una infección. 4. Curso: Crónico o recurrente vs agudo (un solo episodio). 5. Trombosis: A diversos niveles, recurrente vs poco frecuente, aislada o ausente. 6. Otros anticuerpos: ANA+, ENA+ (SAF) vs ausentes (infección).

En la práctica clínica, la positividad transitoria de AAF puede generar incertidumbre sobre la necesidad de anticoagulación o de realizar más pruebas diagnósticas. Sin embargo, basado en la evidencia actual, no se recomienda la detección sistemática de AAF en pacientes infectados graves que desarrollan trombosis para guiar la terapia anticoagulante. Si bien se ha notificado positividad de AAF hasta en el 50% de los pacientes con COVID-19, estos anticuerpos suelen ser transitorios y no predicen eventos trombóticos. En este sentido, en un estudio sobre 261 pacientes, 87 en cada grupo: 1. Pacientes con COVID-19. 2. Controles con otras infecciones. 3. Pacientes con SAF; se observó una elevada proporción de pacientes positivos para al menos un AAF tanto en pacientes con COVID-19 (46; positividad de AAF del 52,9 %) como en los controles con otras infecciones (43; 49,4 %). Ningún paciente de estos dos grupos que presentaban positividad de AAF desarrollaron eventos trombóticos. En el grupo con infección COVID-19 no se confirmó la presencia de AAF en la semana 12 (Antiphospholipid Antibodies and Infection: Non Nova Sed Nove; doi: 10.3389/fimmu.2021.687534). Estos resul-

tados sugieren que la positividad incidental de AAF no debe servir como base para iniciar o modificar la terapia anticoagulante en pacientes con procesos infecciosos asociados a eventos trombóticos.

Como conclusiones, la relación entre la infección y el SAF es heterogénea y varía según el tipo de

patógeno, el perfil de AAF y su persistencia en el tiempo. Las infecciones pueden provocar positividad transitoria de AAF sin relevancia clínica o desencadenar un SAF definido, sobre todo en casos catastróficos o cuando los anticuerpos persisten a lo largo del tiempo. El SAF inducido por infección no se

ajusta a los criterios de clasificación actuales y podría representar una entidad clínica distinta. Estos hechos subrayan la necesidad de realizar estudios que permitan definir la fisiopatología, los límites diagnósticos y las implicaciones clínicas y terapéuticas del SAF asociado a procesos infecciosos.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica  
Zamora  
Pasadas



Nuria  
Navarrete  
Navarrete



Isabel  
Sánchez  
Berná

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

## CEFALEAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN.

Patel P, Singh S, Zhang P, Rishty S, Wang S. HEADACHE 2025 Jan;65(1):191-196. doi: 10.1111/head.14872. Epub 2024 Nov 22. PMID: 39575677; PMCID: PMC11726001.

Las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario (SSp) son una de las manifestaciones extraglandulares más frecuentes. Entre ellas están las neuropatías periféricas que desarrollan en torno a un 20% de los pacientes. Otras manifestaciones son cefaleas, neuritis óptica y neuropatías craneales. Las manifestaciones que incluyen la afectación del SNC, como las cefaleas, a veces pueden preceder al diagnóstico de SS. Es importante realizar el despistaje de SS en pacientes con síndrome seco y síntomas neurológicos, especialmente en poblaciones de alto riesgo como las mujeres en la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década de la vida. Los pacientes que refieren

cefaleas graves sufren discapacidad, sobre todo si coexisten con comorbilidades, como síntomas depresivos. Las cefaleas primarias que se han asociado a SSp incluyen migrañas, cefaleas tensionales, cefalea numular y cefalea punzante primaria.

Actualmente, no hay evidencia en la literatura de que el SSp cause directamente cefaleas, así como tampoco hay evidencia de una asociación entre la actividad de la enfermedad del SSp y el curso de la cefalea. Las cefaleas que se producen en el seno de un SSp pueden clasificarse como enfermedad inflamatoria intracraneal de causa no infecciosa. En el artículo que se comenta, se revisaron un total de 54 artículos. Se puede hacer una clasificación en 1) CEFALEAS PRIMARIAS: que incluirían la A. MIGRAÑA: que es el tipo de cefalea más común en el SSp (siendo más común la migraña sin aura), con una prevalencia del 15-45%. Estas migrañas podrían

ser más debilitantes que en la población general. Los pacientes con migraña parecen tener una reducción de la longitud del nervio corneal. Los cambios estructurales del nervio corneal nociceptivo, identificados en algunos estudios, respaldan la idea de que las alteraciones en el sistema trigémino podrían influir en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, no está claro si los cambios estructurales en el sistema nervioso trigémino causan directamente la migraña o si la migraña provoca cambios estructurales en el sistema trigémino. B. CEFALEA TENSIONAL: es el segundo tipo más frecuente. Suelen asociarse con fatiga intensa y síntomas depresivos. C. CEFALEA PUNZANTE PRIMARIA: puede producirse asociada a otros tipos de cefaleas. D. CEFALEA NUMULAR: con una alta prevalencia en EAS. 2) CEFALEAS SECUNDARIAS:

se relacionaron con A. MENINGITIS ASÉPTICA, en las cuales hubo buena respuesta al tratamiento con corticoides i.v., B. TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS CEREBRALES: aunque las etiologías autoinmunes más comunes son el LES y el SAF, también se ha descrito como una rara complicación en el SSp, y en algunas ocasiones asociados a la presencia de AAF y C. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA.

### Comentarios

Las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir durante el curso del SSp o preceder al diagnóstico de este. No se ha demostrado asociación entre la gravedad del SSp y la de la cefalea y curso clínico. Dada la repercusión en la calidad de vida de los pacientes de estas manifestaciones es importante tenerlas en mente, tanto en pacientes ya diagnosticados de SSp como en pacientes con síndrome seco y manifestaciones neurológicas, para así poder hacer un diagnóstico precoz. Es fundamental determinar con precisión las características de las cefaleas para esclarecer su origen primario o secundario, y así poder hacer un correcto diagnóstico etiológico e instaurar un adecuado tratamiento lo más precozmente posible.

### AUMENTO DEL RIESGO DE DEMENCIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: UN ESTUDIO DE COHORTE POBLACIONAL A NIVEL NACIONAL

Lee KA, Jeon H, Kim HS, Choi K, Seo GH. Korean J Intern Med 2025 Mar; 40(2):330-338. DOI: 10.3904/kjim.2023.536. PMID: 39987901.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) cursa mayoritariamente con sintomatología glandular, apare-

ciendo afectación extraglandular en el 30-50% de los casos. La afectación del sistema nervioso central en pacientes con SSp aparece en 8-49%, pudiendo cursar, entre otros, con cuadros de deterioro cognitivo y demencia. No está claro el papel de la neuroinflamación en el desarrollo de una posible demencia, si bien estudios previos orientan a un aumento de riesgo en los pacientes con SSp. Además, algunos estudios sugieren el potencial papel protector de la hidroxicloroquina (HCQ) en el desarrollo de demencia en pacientes con conectivopatías. En esta línea, el objetivo de este estudio fue evaluar, a nivel poblacional, si el SSp contribuye al desarrollo de demencia y valorar si el uso de HCQ puede disminuir la incidencia de demencia en estos pacientes.

Se realizó un estudio poblacional de cohortes retrospectivas en Corea del Sur, comparando 20160 pacientes con SSp sin antecedentes de demencia previa, frente a 100800 controles sanos (sin demencia ni enfermedad autoinmune conocida), emparejados 1:5 por edad y sexo. La demencia de nuevo diagnóstico se definió por la codificación CIE-10 (F00-F03, G30) y la prescripción de fármacos antidemencia (donepezilo, memantina, rivastigmina o galantamina). La exposición a HCQ se definió como el uso del medicamento dentro de los 180 días posteriores al diagnóstico de SSp.

La incidencia de demencia fue de 0.68 casos/100 personas-año en el grupo SSp frente al 0.58 casos/100 personas-año en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa. De este modo, los pacientes con pSS presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia en comparación con los controles, con un hazard ratio ajustado de 1.16 (IC 95%, 1.09-1.25).

Por otra parte, el 48% de los pacientes con SSp recibieron HCQ de forma temprana tras el

diagnóstico. Al comparar ambos subgrupos de pacientes (SSp con HCQ temprano frente a SSp sin HCQ) se observó como los pacientes SSp que no habían tomado HCQ presentaban un riesgo significativamente mayor de demencia (hazard ratio ajustado de 1.22 [1.12-1.33]). En esa línea, al comparar ambos subgrupos de SSp, el empleo precoz de HCQ redujo el riesgo de demencia (Hazard ratio ajustado 0.82 [0.71-0.94]). Por el contrario, el subgrupo de pacientes SSp que habían recibido precozmente tratamiento con HCQ no presentaron mayor riesgo de demencia que el grupo control (hazard ratio ajustado de 1.07 [0.94-1.21]).

### Comentarios

El estudio muestra limitaciones importantes, como es su diseño retrospectivo poblacional, que impidió evaluar factores individuales del propio SSp (actividad, gravedad, autoanticuerpos) o factores de riesgo de demencia (tabaquismo, alcohol, nivel educativo). Tampoco se investigó la dosis, duración ni la adherencia a la HCQ.

Como conclusión, los autores del estudio sugieren que el padecer SSp se asocia independientemente a un riesgo aumentado de demencia, así como que la HCQ podría prevenir su desarrollo en este grupo de pacientes. Plantean como hipótesis que el mecanismo de protección de la HCQ se base en su capacidad para rescatar la plasticidad sináptica hipocampal alterada y corregir anomalías moleculares subyacentes a la enfermedad de Alzheimer, como la neuroinflamación.

En cualquier caso, con estos resultados resulta necesario diseñar ensayos controlados aleatorizados que evalúen directamente el efecto de la HCQ en la preventión primaria de la demencia en los pacientes SSp.

# ESCLERODERMIA



Raquel  
Ríos  
Fernández<sup>1</sup>



Marta  
García  
Morales<sup>1</sup>



Norberto  
Ortego  
Centeno<sup>2</sup>

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

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

## CAR-T Y NUEVAS TERAPIAS CELULARES: UNA ESPERANZA PARA LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Sakkas LI, Katsiari C, Syrmou V, Chikanza IC. Clin Rheumatol. 2025 Jul 4. doi: 10.1007/s10067-025-07554-1.

La esclerosis sistémica (SSc), es una enfermedad autoinmune poco frecuente pero devastadora. Se caracteriza por un ataque descontrolado del sistema inmune que provoca fibrosis en la piel y órganos internos, alteraciones de la microcirculación y la producción de autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas van desde endurecimiento cutáneo y úlceras digitales muy dolorosas hasta complicaciones en pulmones, corazón o riñones, responsables de la alta mortalidad de la enfermedad.

Durante décadas, los tratamientos se han centrado en inmunosupresores convencionales (como ciclofosfamida, micofenolato o metotrexato) y, más recientemente, en agentes biológicos dirigidos contra dianas concretas (por ejemplo, rituximab contra el marcador CD20 de linfocitos B o tocilizumab contra el receptor de IL-6). También se han incorporado antifibróticos como nintedanib y, en casos muy graves, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, los resultados siguen siendo parciales: la enfermedad se frena, pero rara vez se revierte, y muchos pacientes continúan sufriendo complicaciones graves.

### Del cáncer a las enfermedades autoinmunes: el salto a la terapia CAR-T

En este contexto, la atención de la investigación se ha dirigido hacia las terapias celulares avanzadas, en particular las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells). Esta estrategia revolucionó la oncología en la última década al lograr remisiones espectaculares en linfomas y leucemias refractarias.

La idea es simple pero poderosa: se extraen linfocitos T del propio paciente y se modifican genéticamente para que expresen en su superficie un receptor químérico (CAR) capaz de reconocer una molécula específica en la célula diana. En el caso de la esclerosis sistémica, el objetivo más lógico son los linfocitos B, ya que son responsables de la producción de autoanticuerpos que contribuyen al daño vascular y a la fibrosis.

Las CAR-T más utilizadas se dirigen contra el antígeno CD19, presente en casi todo el espectro de linfocitos B (desde células precursoras hasta B de memoria). Una vez reinfundidas en el paciente, estas células T reprogramadas patrullan el organismo y eliminan los linfocitos B, reduciendo de forma drástica la producción de autoanticuerpos.

### Los primeros resultados en esclerosis sistémica

Aunque aún estamos en fases iniciales, los primeros estudios en pacientes con SSc son prometedores.

- Casos individuales han mostrado mejorías notables en la función pulmonar (medida por la capacidad vital forzada y la difusión pulmonar de monóxido de carbono), disminución de la inflamación cardíaca detectada por PET/TAC, reducción del engrosamiento cutáneo y mejoría en la rigidez de manos y articulaciones.
- También se han observado disminuciones rápidas de autoanticuerpos característicos (anticentrómero, anti-topoisomerasa, anti-RNA polimerasa III), algo inédito con otros tratamientos.
- El perfil de seguridad ha resultado alentador: los efectos secundarios graves frecuentes en cáncer —como el síndrome de liberación de citoquinas o la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes— se han manifestado en forma leve o moderada en la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

### Retos y riesgos de la terapia CAR-T

No obstante, el camino no está exento de dificultades.

1. Proceso complejo y costoso:
  - Se requiere leucoaféresis para extraer linfocitos T, manipulación genética ex vivo mediante vectores virales, expansión celular durante varias semanas y controles de calidad.

- Todo ello eleva enormemente los costes y limita la disponibilidad a centros especializados.
2. Efectos adversos:
- Aunque más leves que en oncología, siguen existiendo riesgos de fiebre, inflamación sistémica (S. de liberación de citoquinas) o alteraciones neurológicas (S. neurotóxico).
  - La depleción profunda de linfocitos B deja a los pacientes temporalmente más vulnerables a infecciones.
3. Incertidumbre a largo plazo:
- La integración permanente del gen CAR en el ADN de las células T plantea un riesgo teórico de mutagénesis e incluso cáncer a largo plazo.

### Más allá de las CAR-T: nuevas aproximaciones

Para superar estos obstáculos, se están explorando variantes innovadoras:

- CAR-T alogénicas “listas para usar”: en lugar de obtener células del propio paciente, se generan a partir de donantes sanos y se modifican genéticamente para reducir el riesgo de rechazo. Esto permitiría disponer de dosis inmediatas y homogéneas, aunque aún queda por resolver el equilibrio entre eficacia y seguridad. En 2 pacientes con SSc tratados con CD19, CAR-T alogénicas mejoró la inflamación y fibrosis a nivel pulmonar y cardíaco; mejoró la rigidez cutánea y los ATA casi desaparecieron.
- CAR-NK: células natural killer derivadas de sangre de cordón umbilical y modificadas para expresar CAR contra CD19. Tienen la ventaja de producir menos efectos adversos y de poder obtenerse en grandes cantidades de una sola donación.
- CAR transitorios basados en mRNA: en lugar de integrar el gen en el ADN, se introduce mediante electroporación de mRNA, lo que permite una expresión temporal y evita el riesgo de alteraciones genéticas

permanentes. Esta tecnología es especialmente atractiva para su uso en población pediátrica.

- Anticuerpos biespecíficos: moléculas que unen simultáneamente a un linfocito T y a un linfocito B, forzando la destrucción de este último. Algunos, como blinatumomab (anti-CD3/CD19) u obinutuzumab (anti-CD20 de nueva generación), ya han mostrado resultados muy alentadores en pacientes con SSc grave, disminuyendo la rigidez y calcinosis cutánea; y el fenómeno de Raynaud.

### Perspectiva de futuro

Los investigadores coinciden en que el momento de aplicación es clave: cuanto más precozmente se utilicen estas terapias, mayor impacto podrían tener, ya que los linfocitos B desempeñan un papel central en las fases iniciales de la enfermedad.

En los próximos años veremos ensayos clínicos que definirán mejor el lugar de estas terapias en la práctica clínica. Lo que parece claro es que el arsenal terapéutico de la esclerosis sistémica está en plena expansión.

Lo que hasta hace poco era una enfermedad con muy pocas opciones de tratamiento podría entrar en una nueva era, en la que las terapias celulares, junto con anticuerpos biespecíficos y agentes antifibróticos, cambien radicalmente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

### Comentarios

La esclerosis sistémica sigue siendo un desafío médico de primer orden. Pero los avances en terapias celulares —de las CAR-T autólogas a las CAR-NK derivadas de cordón umbilical— y en anticuerpos biespecíficos abren un horizonte más optimista. El mensaje central es claro: dirigirse de manera eficaz contra los linfocitos B podría ser la clave para frenar la enfermedad.

Estamos ante un cambio de paradigma: de los inmunosupresores inespecíficos a las terapias personalizadas, potentes y dirigidas, que permiten soñar con un futuro en el que la esclerosis sistémica deje de ser sinónimo de sufrimiento y falta de opciones.

# GENÉTICA



Laura  
Martínez  
Gutiérrez



Javier  
Martín  
Ibáñez

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

### LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE LA PIEL EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA SE ASOCIA CON RESPUESTAS DISFUNCIONALES DE LAS CÉLULAS T KLRB1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>

Gaydosik AM et al; Ann Rheum Dis. 2025 May;84(5):798-809. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.022

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad compleja en la que múltiples factores genéticos y ambientales intervienen en su desarrollo. En los últimos años, los estudios genéticos a gran escala han incrementado sustancialmente nuestro conocimiento sobre el componente genético de la ES, resaltando especialmente la importancia de las

vías immunológicas (*Nat Commun.* 2019). Asimismo, está firmemente establecido que en su patogénesis intervienen múltiples tipos celulares que contribuyen a la inflamación crónica, la disfunción vascular y el desarrollo de fibrosis.

Entre las principales poblaciones celulares implicadas se incluyen fibroblastos, células endoteliales y distintas células del sistema inmunitario. Dentro de estas últimas, las células T han cobrado especial relevancia por su papel tanto en las fases iniciales de inflamación, como en las etapas avanzadas asociadas a la fibrosis. Tradicionalmente, se consideraban las células T CD4<sup>+</sup> como las más relevantes. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las células T CD8<sup>+</sup> también desempeñan un papel clave, especialmente en las lesiones cutáneas. La elevada diversidad entre las poblaciones celulares implicadas, así como la heterogeneidad fenotípica y funcional dentro de cada tipo celular, añade complejidad a la comprensión de los mecanismos que subyacen a la ES.

A pesar de los avances logrados en los estudios genéticos, la mayoría de las variantes asociadas a la ES se localizan en regiones no codificantes del genoma, lo que sugiere que ejercen su efecto a través de la regulación de la expresión génica. Con el fin de explorar estas consecuencias funcionales, se han realizado estudios transcriptómicos que permiten identificar genes desregulados en pacientes con ES y rutas moleculares alteradas en la enfermedad. No obstante, al analizar muestras a nivel de todo el tejido o sangre, estos enfoques generan un perfil transcriptómico promedio que puede enmascarar la señal de poblaciones celulares minoritarias y dificultar la asignación de los cambios observados a tipos celulares específicos. En este contexto, las tecnologías de célula única han revolucionado el estudio de enfermedades complejas como la ES, al posibilitar una caracterización detallada de cada célula de manera individual. Estas aproximaciones

permiten definir con precisión los distintos tipos y estados celulares e identificar subpoblaciones minoritarias potencialmente implicadas en la enfermedad.

En un estudio publicado recientemente, se analizaron los perfiles de expresión génica de cada célula individual a través de un análisis transcriptómico (scRNA-seq). Este estudio tenía como objetivo profundizar en el papel de las células T CD8<sup>+</sup> residentes en la piel de pacientes con ES cutánea difusa (EScd). Para ello, se analizaron 27 biopsias cutáneas de pacientes con un diagnóstico confirmado de EScd y 28 muestras de piel procedentes de individuos no afectados por la enfermedad. El estudio identificó dos subpoblaciones principales de células T CD8<sup>+</sup> residentes en la piel, presentes en mayor proporción en las lesiones cutáneas de pacientes con EScd que en la piel de los controles.

La primera subpoblación, caracterizada por la expresión de KLRG1, presentaba un perfil altamente inflamatorio y citotóxico, con elevada expresión de IFN-γ, TNF y granzimas, además de marcadores asociados a agotamiento funcional y supervivencia celular. Esto sugiere que podrían contribuir al mantenimiento de la inflamación crónica y al daño tisular.

La segunda subpoblación se distinguía por la expresión de KLRB1. Al igual que el primer subtipo, también exhibía funciones proinflamatorias y citotóxicas, pero mostraba una heterogeneidad funcional según la expresión de CRTH2. Las células CRTH2<sup>+</sup> producían IL-13 y se localizaban cerca de miofibroblastos, responsables de la producción excesiva de matriz extracelular, lo que sugiere que podrían contribuir directamente a la fibrosis cutánea. Por otro lado, las células CRTH2<sup>+</sup> secretaban IL-17, una citoquina asociada al mantenimiento de la inflamación.

Para comprender el origen de las diferencias de expresión génica entre los subgrupos celulares, se analizó la accesibilidad cromatínica (scATAC-seq). Este estudio reveló

que las variaciones transcriptómicas están determinadas por cambios en la estructura de la cromatina, que regulan la activación o silenciamiento de genes específicos. Cada subtipo celular presentó patrones únicos de accesibilidad, demostrando que la remodelación de la cromatina es un mecanismo clave en su identidad funcional.

Además, se observó que las células KLRB1<sup>+</sup> eran más abundantes en las etapas iniciales de la enfermedad, lo que sugiere un papel en la iniciación del daño tisular y el desarrollo de fibrosis, mientras que las células KLRG1<sup>+</sup> predominaban en las etapas avanzadas de la enfermedad, apoyando su implicación en el mantenimiento la inflamación crónica.

Finalmente, para confirmar el papel funcional de las células KLRB1<sup>+</sup>, los autores realizaron ensayos ex vivo en explantes cutáneos obtenidos de pacientes con en etapas tempranas de la enfermedad. Estos experimentos confirmaron que las células KLRB1<sup>+</sup> inducen la expresión de genes que promueven la inflamación, daño tisular y fibrosis en la piel.

## Comentarios

A pesar de los avances significativos en el estudio de la ES, los tipos específicos de células inmunitarias y las vías implicadas en la patogénesis de esta enfermedad aún no se conocen por completo. En consecuencia, el diagnóstico y el desarrollo de terapias dirigidas y eficaces continúan siendo un desafío. En este contexto, la incorporación de tecnologías a nivel de célula única ha representado un avance crucial, al permitir una caracterización detallada y de alta resolución de las de las poblaciones celulares que participan activamente en la ES.

En concreto, en este estudio se llevó a cabo una descripción funcional y molecular de las células T CD8<sup>+</sup> residentes en las lesiones cutáneas, la manifestación clínica predominante en pacientes con EScd. Los resultados revelan la existencia de subpoblaciones con funciones comple-

mentarias en diferentes etapas de la ES. Entre ellas destacan las células KLRB1<sup>+</sup>, asociadas a fases tempranas y potencialmente implicadas en la iniciación del daño tisular y fibrosis, y las células KLRG1<sup>+</sup>, que podrían contribuir a la persistencia de la inflamación crónica en etapas más avanzadas.

Los resultados obtenidos no sólo profundizan en la comprensión de los mecanismos patogénicos de la ES asociados a las células T CD8<sup>+</sup>,

sino que también identifican nuevas dianas moleculares, como IL-13 o vías de señalización asociadas a KLRB1/KLRG1, lo que abre la puerta al desarrollo de terapias personalizadas más específicas, eficaces y con menor toxicidad. Además, respaldan el potencial de tratamientos dirigidos frente a las células T, como el Abatacept, que ha demostrado reducir significativamente su infiltración en las lesiones cutáneas de pacientes con ES.

De cara al futuro, la integración de este tipo de estudios con otras capas ómicas, como la epigenómica, proteómica y metabolómica, permitirá construir una visión más completa de los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a la ES. Esta aproximación multiómica será esencial para avanzar hacia una medicina de precisión, cuyo objetivo final es mejorar la calidad de vida de los pacientes.

# RADIOLOGÍA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Carmen Pérez Valencia

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

## IMAGEN DE LAS ENFERMEDADES CON DISTRIBUCIÓN LINFÁTICA PULMONAR: FOCO EN SARCOIDOSIS

Fujimoto K, Chikasue T, Zaizen Y, et al. Semin Ultrasound CT MRI. 2025; 46:325–342. doi: 10.1053/j.sult.2025.06.007.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología aún desconocida, caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes que afectan preferentemente al parénquima pulmonar y a los ganglios linfáticos intratorácicos. Las técnicas de imagen constituyen una herramienta esencial tanto para el diagnóstico como para el

seguimiento evolutivo, aportando información clave para el estadiaje y la evaluación pronóstica de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la integración de los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, junto con la confirmación histológica de granulomas epiteloides no caseificantes, una vez excluidas otras entidades. En la radiografía de tórax, la manifestación más característica consiste en adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales y simétricas, detectables incluso en pacientes asintomáticos. La clasificación radiológica de Scadding permite describir de forma estandarizada el grado de afectación torácica, con una gradación desde el estadio 0 (ausencia de alteraciones visibles) hasta el estadio IV (fibrosis avan-

zada con distorsión arquitectural). Esta clasificación describe patrones de afectación, pero no implica necesariamente una progresión lineal entre estadios.

La tomografía computarizada (TC) permite una caracterización detallada de la afectación ganglionar y del parénquima pulmonar. Las adenopatías hiliares suelen ser bilaterales y simétricas, de contornos bien definidos, y pueden acompañarse de adenopatías mediastínicas. En algunos casos se identifican calcificaciones intraganglionares con morfología en “azúcar glas”. La distribución más habitual afecta de manera simultánea a las cadenas hiliares bilaterales y al territorio paratraqueal derecho, configuración conocida como tríada de Garland o signo 1-2-3.

En el parénquima pulmonar pueden identificarse nódulos de tamaño variable, con predominio en los campos pulmonares superiores y medios. Son característicos los micronódulos de aproximadamente 1 a 3 mm de diámetro, con distribución perihilíntica a lo largo de las cisuras, los septos interlobulillares, el espacio subpleural y el intersticio peribroncovascular. La confluencia de granulomas puede originar macrónódulos mayores de 1 cm y, en ocasiones, el denominado "signo de la galaxia sarcoidea", definido por un nódulo central de mayor tamaño rodeado de múltiples micronódulos satélite. Aunque sugestivo, este hallazgo no es exclusivo de la sarcoidosis y puede observarse en otras enfermedades granulomatosas.

En algunos pacientes se observan opacidades en vidrio deslustrado mal definidas. Estas opacidades reflejan la confluencia de múltiples granulomas micronodulares y la presencia de cambios fibróticos intersticiales que condicionan compresión de la vía aérea sin ocupación de los espacios alveolares.

En la mayoría de los pacientes, los hallazgos compatibles con inflamación granulomatosa tienden a remitir con el tiempo. No obstante, en fases avanzadas se observan patrones de fibrosis parcheada, con reticulación broncocéntrica, bronquiectasias por tracción y distorsión arquitectural. En estadios más evolucionados pueden aparecer alteraciones fibroquísticas, entre ellas quistes fibróticos, bullas y enfisema paracatarral. La retracción del bronquio principal o del lóbulo superior con disminución del volumen pulmonar constituye un hallazgo típico de fibrosis crónica. La panalización es infrecuente y, a diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática, suele predominar en campos pulmonares superiores y medios.

En un pequeño porcentaje de casos (2-3%) se puede formar una cavitación en el interior de nódulos o áreas fibróticas. Estas cavidades

son susceptibles de colonización fungica y pueden evolucionar hacia la formación de un aspergilo- ma, pudiendo manifestarse clínicamente con hemoptisis y constituir una situación que requiera actuación urgente. La identificación de niveles hidroaéreos en el interior de dichas cavidades sugiere sobreinfección.

Determinados patrones de afectación fibrótica se asocian a peor evolución clínica. Una extensión fibrótica superior al 20%, la presencia de panalización basal y la aparición de cambios fibroquísticos apicales se correlacionan con deterioro de la función pulmonar y con una menor supervivencia. En este escenario, la TC adquiere un valor pronóstico relevante, al permitir reconocer fenotipos fibrosantes de comportamiento progresivo y orientar la estrategia terapéutica.

La afectación pleural en la sarcoidosis es infrecuente. Cuando está presente, puede adoptar la forma de derrame pleural exudativo o de pseudoplacas formadas por la confluencia de macrónódulos granulomatosos adyacentes a la pleura, con márgenes bien definidos, aunque irregulares. En fases fibróticas avanzadas, la rotura de bullas enfisematosas puede dar lugar a neumotórax.

Entre las posibles complicaciones respiratorias se incluye la hipertensión pulmonar. Su presencia puede sospecharse mediante criterios radiológicos, como un diámetro de la arteria pulmonar principal  $\geq 29$  mm, una relación arteria segmentaria/bronquio superior a 1 en varios lóbulos, o un diámetro de la arteria pulmonar principal mayor que el de la aorta torácica ascendente.

El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente frente a la linfangitis carcinomatosa, que muestra un engrosamiento más marcado de los septos interlobulillares con morfología poligonal y suele acompañarse de derrame pleural, y frente a los síndromes linfoproliferativos, que suelen presentar nódulos peribroncovascula-

res de mayor tamaño y en menor número que los característicos de la sarcoidosis.

Por último, la afectación cardíaca representa otra posible localización sistémica y en este contexto la sarcoidosis se comporta como una miocardiopatía infiltrativa. La resonancia magnética cardíaca permite identificar áreas de realce tardío tras la administración de gadolinio, compatibles con inflamación o fibrosis miocárdica con respeto del endocardio. En cambio, la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC) puede ser empleada para valorar la actividad inflamatoria, monitorizar la respuesta terapéutica y detectar enfermedad extracardíaca no reconocida clínicamente.

### Comentarios

Este artículo resulta especialmente relevante porque sitúa a la TC de tórax como herramienta central en la valoración integral de la sarcoidosis pulmonar. La TC no solo contribuye al diagnóstico inicial y al estadiaje de la afectación torácica, sino que también posibilita el seguimiento evolutivo de la enfermedad, la detección precoz de complicaciones y la monitorización de la progresión.

Además, el artículo ofrece un enfoque práctico al integrar los hallazgos radiológicos con la situación clínica y funcional del paciente, incrementando la capacidad para anticipar la evolución, reconocer fenotipos con comportamiento fibrosante progresivo e individualizar la estrategia terapéutica.

Por otra parte, se subraya el valor pronóstico de la TC en fases avanzadas de la enfermedad. La identificación de una afectación fibrótica superior al 20%, de panalización basal y de cambios fibroquísticos apicales son hallazgos asociados a deterioro funcional respiratorio y menor supervivencia, por lo que permite estratificar el riesgo y orientar decisiones dirigidas a preservar la función pulmonar y limitar el impacto clínico a largo plazo.

# PEDIATRÍA



Marisol  
Camacho  
Lovillo<sup>1</sup>



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

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

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

## PROTOCOLO FRANCÉS PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS INTERFERONOPATÍAS DE TIPO I

Belot A, Boesplug-Tanguy O, Boursier G, et al. Rev Med Interne. 2025;46(5):320-340.

Las interferonopatías de tipo I agrupan más de treinta enfermedades genéticas raras caracterizadas por la activación excesiva de los interferones tipo I (IFN-I), citocinas esenciales en la defensa antiviral. Este protocolo nacional francés, elaborado por expertos de los centros de referencia RAISE y LEUKOFRANCE, busca unificar criterios diagnósticos y terapéuticos y facilitar el reconocimiento precoz de estas patologías.

Mutaciones en genes como TREX1, RNASEH2, SAMHD1, ADAR1, IFIH1 o STING1 provocan una activación persistente de la vía interferón-JAK-STAT, responsable de síndromes autoinflamatorios multisistémicos. Aunque suelen iniciarse en la infancia, pueden manifestarse en la edad adulta y simular lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis asociadas a ANCA o artritis reumatoide.

Entre las **manifestaciones clínicas** más frecuentes destacan las neurológicas, encefalopatía progresiva con microcefalia y calcificaciones cerebrales, leucoencefalopatía, paraparesia espástica; **cutáneas**, lesiones tipo perniosis, livedo, necrosis, vasculitis, per-

niosis lúpica); **pulmonares**, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis, hemorragia alveolar; **musculosqueléticas**, artritis no destructiva, contracturas, calcinosis; **renal**, glomerulonefritis tipo lupus y **hematológicas/ inmunológicas**, linfopenia, VSG elevada con PCR normal, presencia de autoanticuerpos. El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) constituye el modelo más representativo, junto con la vasculopatía asociada a STING (SAVI) y el síndrome COPA, ambos con EPI y artritis recurrente

El **diagnóstico** requiere demostrar la activación persistente de la vía del IFN-I, ya sea por niveles elevados de interferón o por la “firma interferónica”, sobreexpresión de genes estimulados por interferón, y confirmarlo mediante análisis genético por secuenciación de nueva generación.

No existe tratamiento curativo. El manejo es multidisciplinario y sintomático, con apoyo funcional y social. Los inmunosupresores convencionales tienen eficacia limitada, mientras que los inhibidores de Janus quinasa (JAKi), como baricitinib o ruxolitinib, emergen como terapias dirigidas prometedoras.

### Comentarios

El protocolo evidencia cómo muchas interferonopatías cumplen criterios de LES, vasculitis o artritis reumatoide, destacando la importancia de sospechar una base monogénica en cuadros graves, precoces o refractarios a inmu-

nosupresores. La presencia de autoanticuerpos (ANA, ANCA, anti-PCC, FR) no excluye una etiología genética.

La introducción de los JAKi representa un cambio de paradigma en la autoinmunidad monogénica, al actuar sobre la vía fisiopatológica central, pueden reducir el uso de corticoides y mejorar el control inflamatorio, especialmente en SAVI y PRAAS. Sin embargo, carecen de aprobación específica y la evidencia procede de series pequeñas o usos compasivos. Requieren dosis elevadas, con riesgo de infecciones virales (VZV, BK), trombosis o neoplasias, por lo que se aconseja su manejo en centros especializados.

La determinación de la firma interferónica solo está disponible en laboratorios de referencia, lo que limita el diagnóstico temprano y la equidad asistencial. Además, las formas con afectación neurológica o pulmonar grave mantienen una alta morbilidad y respuesta terapéutica parcial.

En conclusión, el protocolo francés consolida un modelo de atención integral para las interferonopatías tipo I, combinando precisión diagnóstica, coordinación multidisciplinaria y apertura a nuevas terapias dirigidas. Su valor trasciende las fronteras nacionales al ofrecer un marco aplicable a la autoinmunidad monogénica en general, aunque persisten importantes desafíos en diagnóstico precoz y acceso a tratamientos innovadores.

## SÍNDROME DE BLAU (GRANULOMATOSIS SISTÉMICA JUVENIL): REVISIÓN ACTUALIZADA

Wang EJ, Jacob M, Crawford RI, Lam JM. Pediatr Dermatol. 2025;42(5):728-734

El artículo revisa de manera actualizada el síndrome de Blau o granulomatosis sistémica juvenil, una rara enfermedad autoinflamatoria pediátrica causada por mutaciones con ganancia de función en el gen NOD2/CARD15. Estas alteraciones provocan activación excesiva de NF-κB y producción de citocinas proinflamatorias (IL-1β, TNF-α, IL-6), que conducen a la formación de granulomas no caseificantes en piel, articulaciones y ojos.

El síndrome de Blau se caracteriza por la tríada clínica de dermatitis granulomatosa, artritis y uveítis, habitualmente con inicio antes de los cinco años. Las lesiones cutáneas papulosas, simétricas y de color marrón-rojizo suelen ser el primer signo, seguidas de artritis crónica y uveítis granulomatosa que puede conducir a ceguera si no se trata precozmente. Se describen también manifestaciones sistémicas (linfadenopatía, hepatomegalia, EPI, vasculitis renal) y variaciones genéticas, como p.R334W y p.R587C, que condicionan edad de inicio y severidad.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante la tríada clásica y en la confirmación genética mediante secuenciación de NOD2. La histología muestra granulomas dérmicos no caseificantes. El diagnóstico diferencial incluye sarcoidosis, artritis idiopática juvenil y tuberculosis. El artículo propone un algoritmo diagnóstico para orientar la evaluación multidisciplinaria (oftalmología, reumatología, inmunología y dermatología).

Con respecto al tratamiento, señalan que no existen guías formales ni terapias curativas. Los corticoides sistémicos se emplean como tratamiento de inducción, y metotrexato o talidomida como inmunomoduladores de mantenimiento, aunque con eficacia limitada.

Los anti-TNF-α (adalimumab, infliximab) son actualmente los fármacos biológicos de elección, especialmente en la uveítis amenazante para la visión. En casos refractarios, se consideran inhibidores de IL-1 (anakinra, canakinumab), de IL-6 (tocilizumab) y tofacitinib, un inhibidor de JAK con resultados alentadores en series pediátricas. La combinación de corticoides, metotrexato y biológicos es frecuente para controlar la inflamación crónica.

### Comentarios

Esta revisión ofrece una síntesis actual y bien estructurada sobre una enfermedad rara, integrando

los principales hallazgos clínicos, moleculares y terapéuticos. Su mayor valor radica en unificar criterios diagnósticos y resaltar la relevancia dermatológica como punto de partida para la detección temprana. Actualiza las opciones terapéuticas, destacando el papel de los biológicos anti-TNF y la emergencia de inhibidores de JAK, alineándose con la evolución del tratamiento en otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas. La evidencia terapéutica sigue siendo observacional y heterogénea, sin estudios controlados ni consenso internacional. No se aborda en profundidad la variabilidad fenotípica adulta ni las secuelas a largo plazo.

# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan  
González  
Moreno



Inés  
Losada  
López

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

## FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y ANÁLISIS DE CONGLOMERADOS EN EL SÍNDROME DE FIEBRE RECURRENTE INDIFERENCIADA (SURF)

Serena Palmeri, Marta Ponzano, Giada Recchi, et al. RMD Open. 2025 Aug 10;11(3):e005874. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005874.

El síndrome de fiebre periódica recurrente indiferenciado (SURF) se refiere a un grupo de pacientes que se caracteriza por fiebre recu-

rrente sin una causa monogénica clara. Este estudio analiza un grupo de 101 pacientes con SURF con el objetivo de identificar patrones clínicos y factores asociados a resistencia a colchicina y evaluar la respuesta a los inhibidores de la IL-1.

El estudio incluye una cohorte de pacientes homogénea, excluyendo pacientes con fiebre mediterránea familiar, PFAPA y otros síndromes autoinflamatorios monogénicos. Los pacientes fueron predominantemente varones, con una edad media al inicio de la enfermedad de 2,6 años (1-5) y una media de 12 (12-

20) episodios anuales. El tipo de estudio genético realizado fue variable entre los pacientes incluidos (NGS, exoma, panel genético). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (100%), artralgias (72,3%), dolor abdominal (65,3) y mialgias (55,5%). La presencia de monoartritis, adenopatías generalizadas y oligoartritis fue rara. El tratamiento de inicio fue la colchicina en 84 pacientes con una duración media de 2,48 años. Respuesta completa: se observó en el 61%, parcial en el 31% y ausente en el 8%. Además, la respuesta se mantuvo a lo largo del tiempo, sobre todo los 2 primeros años. A los 5 años la resistencia fue del 20%. En el seguimiento, 40 pacientes suspendieron el tratamiento, la mayoría de ellos por mejoría, aunque 14 de ellos posteriormente la reiniciaron. Se reportaron un 17,5% de efectos adversos, principalmente gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea). Nueve pacientes recibieron inhibidores de IL-1. Anakinra se administró en 7 y combinado con colchicina en 6 de ellos. Canakinumab se administró en 3, combinado en 2 de ellos con colchicina. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, la eficacia de anakinra fue aparentemente mayor. La adenoidectomía fue ineficaz en la mayor parte de los pacientes en los que se realizó.

Los pacientes con respuesta completa a colchicina fueron mayores al inicio de la enfermedad y al diagnóstico, comparado con aquellos con respuesta parcial o ineficacia. La presencia de adenopatías cervicales y amigdalitis exudativa fue más frecuente en pacientes con eficacia parcial. Además, se comparó el grupo de respuesta total a colchicina con el grupo de respuesta parcial o ineficacia. En el análisis univariante, la duración más larga del episodio, las adenopatías cervicales, la amigdalitis exudativa y las úlceras se asociaron significativamente con eficacia parcial o resistencia a la colchicina. En el análisis multivariante, la presencia de úlceras orales persistió significativamente asociada a reducida eficiencia a colchicina.

cacia a colchicina. En el análisis por clústeres se encontraron 3 grupos: grupo 1 con síntomas gastrointestinales y dolor abdominal, grupo 2 con síntomas musculoesqueléticos y grupo 3 con úlceras y síntomas gastrointestinales leves. El grupo 3 fue el que mejor respuesta a colchicina mostró y el grupo 2 el que peor respuesta obtuvo.

### Comentarios

Se trata de un estudio bien planteado, con una cohorte homogénea y amplia para el tipo de patología a tratar. Aporta datos muy interesantes y prácticos de cara al difícil manejo de pacientes con SURF. Sin embargo, llama la atención, por un lado, que las aftas orales son un predictor independiente de resistencia a colchicina y, por otro lado, el clúster 3 que incluye las aftas orales es aquel que mejor responde a colchicina, aspecto que debería de ser mejor explicado.

en los bialélicos, aunque existen dudas respecto al manejo de los heterocigotos.

Por tanto, este estudio pretende evaluar los factores predictivos para suspender la colchicina en niños heterocigotos con FMF diagnosticada y en remisión prolongada. Para ello, se utilizó una cohorte retrospectiva de 136 pacientes portadores de una única mutación patogénica en el gen MEFV, con más de dos años sin síntomas, de un solo centro terciario en Turquía.

De los 84 pacientes en los que se intentó suspender la colchicina, 72 (el 85,7 %) permanecieron sin tratamiento y 12 (el 14,3 %) tuvieron que reiniciarlo (el seguimiento medio tras la retirada fue de 3,4 años). Los factores asociados a la retirada permanente de la colchicina fueron una reducción del 70,8 % o más en la frecuencia de los brotes durante los primeros seis meses de tratamiento, la ausencia de artritis y una edad de inicio de los síntomas más tardía.

Los autores plantean la posibilidad de que muchos niños heterocigotos puedan estar sobrediagnosticados de FMF (fiebre y dolor abdominal son síntomas inespecíficos) y que la retirada de la colchicina en estos casos (heterocigotos con un largo periodo asintomático) podría ser segura, si bien se requiere una monitorización estricta (SAA, CRP) y una buena adherencia al seguimiento.

### Comentarios

En nuestra práctica clínica, nos encontramos con relativa frecuencia con la presencia de mutaciones patogénicas en heterocigosis en el gen MEFV. En los casos en que se haya realizado el estudio por antecedentes familiares y el paciente esté asintomático, generalmente no hay dudas. Sin embargo, no es raro encontrar síntomas leves o un fenotipo «atenuado» de FMF. En estos casos es cuando el manejo es más dudoso. Este artículo aporta más evidencia sobre la seguridad de no tratar a muchos pacientes en esta situación clínica.

## SUSPENDER LA COLCHICINA EN FMF O CÓMO RE-EVALUAR CASOS PREVIAMENTE DIAGNOSTICADOS DE FMF

Cam V. et al. Rheumatology (Oxford). 2025 Jun 13:keaf340.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad autoinflamatoria asociada a mutaciones en el gen MEFV, generalmente de carácter autosómico recesivo. Sin embargo, se ha descrito que algunos pacientes heterocigotos pueden presentar síntomas, aunque estos suelen ser más leves y llevan un menor riesgo de amiloidosis secundaria. Por tanto, es habitual que a estos pacientes se les prescriba tratamiento con colchicina. La pregunta que se hacen los autores es si es necesario mantener la colchicina de por vida en los heterocigotos que llevan años sin síntomas. Las guías EULAR de 2016 sugerían considerar la retirada tras cinco años libres de crisis, pero la actualización de 2024 desaconseja la suspensión

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio  
Sánchez  
Román<sup>1</sup>



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



Rocío  
González  
León<sup>1,2</sup>

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

## HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STILL: SU RELACIÓN CON EL ALELO HLA-DRB1\*15?

Boucly A, Mitrovic S, Carmagnat M, et al. Ann Rheum Dis. 2025 Sep;84(9):1538-1548.

Este trabajo consiste, dada la comunicación previa de casos esporádicos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedad de Still (ESt), en una amplia revisión de pacientes con ESt realizada por investigadores franceses. Combinaron la información, por una parte, a partir de la red CRI-IMIDIATE, y por otra con la búsqueda en el registro de la red francesa de HAP, con el objetivo de describir la mayor cohorte adulta de HAP en el contexto de ESt (HAP+; 16 pacientes identificados). Se compararon sus características clínicas y evolutivas con las de 111 controles de ESt sin HAP (HAP-) seguidos en un centro de referencia.

El trabajo se inicia (y se completa en la discusión final) con la valoración de la actividad inflamatoria pulmonar subyacente en la ESt, su patogénesis y la importancia de los niveles de citoquinas, síndrome de actividad macrofágica (SAM) y presencia de HLA-DRB1\*15 como factores decisivos tanto en el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) como de HAP en estos pacientes.

El perfil de los pacientes con ESt en el grupo HAP+, respecto al grupo HAP-, difirió en los siguientes ítems: 100% versus 69,4% mujeres ( $P = 0,006$ ), 75% versus 17,1% negros

( $P < 0,0001$ ), enfermedad (Est) más activa tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del curso de la enfermedad, y mayor propensión a presentar SAM (62,5% vs 14,4%,  $P < 0,0001$ ) y eosinofilia durante el curso de la enfermedad (68,7% vs 7,2%,  $P < .0001$ ). Para los 84 de 127 pacientes con tipificación genética, el alelo HLA-DRB1\*15 fue más prevalente en pacientes con HAP+ que en pacientes con HAP- (8/11 [72,7%] vs 22/73 [30,1%],  $P = 0,014$ ).

Los dos grupos no difirieron en el número de pacientes que recibieron glucocorticoides (GC), anakinra o inhibidores de IL-6R durante el curso de la enfermedad. Pero, debido a una enfermedad más activa, los pacientes con HAP+ recibieron con mayor frecuencia canakinumab (50 % frente a 21,6 %,  $p = 0,026$ ), así como metotrexato o inmunosupresores (principalmente ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y etopósido) y tuvieron una mayor frecuencia de reacciones farmacológicas a la interleucina 1 (IL-1) y/o a los inhibidores de la IL-6 (37,5% frente a 7,2%,  $P = 0,002$ ). La mortalidad fue mayor en los pacientes con HAP+ que en los pacientes con HAP- (37,5% frente a 0,9%,  $P < 0,0001$ ), y todas las muertes se relacionaron con un brote de ESt (fallo multivisceral, incluyendo shock séptico por *Pseudomonas aeruginosa* en 1 paciente y trastornos de la coagulación en 4 (coagulación intravascular diseminada en 2, microangiopatía trombótica en 1 paciente y hemorragia cerebral en el contexto de bicitopenias inducidas por SAM

en 1 paciente). En comparación, la única muerte en el grupo con HAP- se relacionó con una insuficiencia hepática aguda también en el contexto de agudización incontrolada de la ESt.

### Comentarios

Como admiten los autores, su trabajo presenta ciertas debilidades como su carácter retrospectivo y el pequeño número de casos analizados. Sin embargo, con su exhaustivo análisis, ofrecen una información muy importante acerca de la situación relativamente "virgen" de nuestros conocimientos en cuanto a la asociación ESt/HAP (ni siquiera mencionada en las guías más recientes sobre HAP, ya que solo contemplan, para estos pacientes, la HP asociada a EPI, grupo III, cuyo tratamiento es radicalmente distinto del de la asociación con HAP, grupo I). Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto la importancia de identificar el desarrollo precoz de HAP en pacientes con ESt atendiendo a determinados factores de mayor riesgo, como son el sexo femenino, raza negra, actividad elevada de la enfermedad, presencia de eosinofilia (poco frecuente en ESt "aislada"), reacciones farmacológicas a inhibidores de IL-1 o IL-6R, datos de SAM y la muy recomendable determinación de HLA-DRB1\*15 (asociada fuertemente tanto a EPI como a HAP, por lo que los autores abogan por el cribado sistemático de dicho alelo en la valoración inicial de todo paciente con ESt). Todo ello indicaría, en segundo lugar, la necesidad de la optimización tera-

péutica (ya que la mayor mortalidad que se registra en el subgrupo HAP+ se relaciona directamente con la actividad en sí de la ESt y no con la HAP propiamente dicha), y la estrategia de cribado, para esta última, al menor indicio de participación pulmonar (como disnea, dolor torácico o signos de insuficiencia cardíaca) mediante valoración eco-cardiográfica y, en caso de probabilidad intermedia o alta de HAP, la realización de cateterismo cardíaco derecho (CCD), la única prueba definitiva para confirmar el diagnóstico y determinar tanto los mecanismos subyacentes como la gravedad de la HAP e iniciar lo antes posible el tratamiento correspondiente.

Consideramos altamente recomendable la lectura detenida del trabajo original.

## ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO STAT4 Y EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Hui, M., Deng, X., Wang, J. et al. Clin Rheumatol 2025; 44: 3581–90.

Varias instituciones japonesas colaboran en este trabajo cuyo objetivo es estudiar la influencia de determinados factores genéticos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a síndrome de Sjögren primario (SSp). Dicha influencia ha sido extensamente estudiada en pacientes con HAP hereditaria (HAPh) y en pacientes con HAP idiopática (HAPi), desde el descubrimiento inicial de mutaciones en genes BMPR2, seguido por las correspondientes a EIF2AK4, TBX4, ATP13A3, GDF2, SOX1, AQP1, ACVRL1, SMAD9, ENG, KCNK3 y CAV1, y otras, mencionados en este trabajo. En el caso concreto de pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC), los autores hacen referencia a que la asociación, tanto en HAPh y en HAPi, con polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs2217560

en el gen CBLN2 (que codifica para la proteína Cerebellin 2 Precursor), como con SNP rs12434438 de HIF1A (que codifica la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia 1;HIF-1), también están relacionadas con el desarrollo de HAP en lupus eritematoso sistémico (LES) y en esclerosis sistémica (ES) respectivamente. Sin embargo, los estudios sobre locus de susceptibilidad para la HAP-SSp son aún limitados. El estudio que presentan se diseñó para explorar la posible base genética de dicha susceptibilidad.

Para ello, se reclutó a 43 pacientes con SSp e HAP (SSp/HAP+) y a 92 con SSp sin HAP (SSp/HP-), procedentes del Peking Union Medical Hospital (PUMCH), centro de referencia nacional para el estudio de la HAP asociada a ETC, y a 105 controles sanos (CS). Se seleccionaron sitios de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) relacionados con HAP y pSSp y luego se compararon entre los grupos HAP+ e HAP-.

En el grupo de HAP+, el 97,7% de los pacientes eran mujeres y la edad promedio de inicio de la HAP fue de  $37,3 \pm 10,6$  años. La frecuencia alelica de STAT4 rs10168266 fue marcadamente diferente entre los grupos PAH+ e HAP- ( $p = 0,027$ , OR = 0,547), con la frecuencia genotípica de CC/CT/TT 47: 6%/38,1%/14,3% versus 25,6%/53,3%/21,1%. Si bien el alelo C fue mucho más frecuente en el grupo HAP+ que en el grupo HAP- (66,7% frente a 52,2%), se especuló que la variante del intrón rs10168266 (C > T) del transductor de señal y el activador del gen de la transcripción (STAT4) era factor protector para la HAP en pacientes con HAP+. También se demostró una divergencia notable en las pruebas de modelos hereditarios dominantes y aditivos entre los grupos HAP+ e HAP- ( $p = 0,012$ , OR = 0,378).

En resumen: se verificó que los sitios SNP identificados por el estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en pacientes con SSp, especialmente STAT4 rs1016826, se correlacionan con el desarrollo, en ellos, de HAP. En opinión de los

autores es procedente continuar con más investigaciones sobre los mecanismos genéticos implicados en el desarrollo de HAP en pacientes con SSp con el fin de lograr establecer un diagnóstico temprano y objetivos terapéuticos innovadores lo que redundaría en una mayor supervivencia de los pacientes.

### Comentarios

Si bien la frecuencia de asociación de HAP con ETC (HAP/ETC) es elevada, en América y países europeos, el mayor porcentaje corresponde fundamentalmente a ES (75%), en segundo lugar, a LES (7%) y, en menor cuantía a otros procesos sistémicos (estudio TRAX). Así, la asociación comprobada con SSp es sumamente baja. Se maneja en general una cifra del 1 al 2 % (en nuestra experiencia, la de una Unidad de Enfermedades Autoinmunes, un poco mayor: 3 % del total de pacientes con HAP/ETC). Sin embargo, dichas proporciones son muy diferentes en el continente asiático (con un predominio de LES de 49 %), donde la frecuencia de SSp/HAP+ comunicada (Hao et al, en población china), es del 16%; por encima de la de ES (6%). Hecho no justificable por una mayor prevalencia de SSp en los países asiáticos (estimada en un 0,03 a un 0,1 %, semejante a la observada en EE. UU. pero considerablemente más baja que la observada en Europa, 0,1 a 0,6%). Esta mayor frecuencia en la asociación ha permitido a los autores del trabajo lograr una casuística (43 pacientes) realmente significativa. La valoración de las características genéticas de los pacientes con SS, junto a otros factores de riesgo "no genéticos" previamente descritos, como inicio precoz del SS, tinción corneal y positividad para anticuerpos anti-SSB o anti-U1RNP (Wang et al 2020) puede ampliar el campo de acción para el diagnóstico temprano del desarrollo de HAP. No obstante, es necesario considerar si los resultados obtenidos en población china son aplicables en nuestra área geográfica

Artículo de libre acceso en: <https://link.springer.com/bvsspa.idm.oclc.org/content/pdf/10.1007/s10067-025-07580-z.pdf>.

## ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN SEGÚN SEA PRIMARIO O SUPERPUUESTO A OTRA ENFERMEDAD SISTÉMICA AUTOINMUNE?

Sun X, Zhang Y, Liu T et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jun 1;64(6):3618-3625.

El objetivo de este estudio viene enfocado a profundizar las características clínicas, evolutivas, hemodinámicas y los factores de riesgo de resultados adversos en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) en sus distintas variantes cuando se asocia hipertensión arterial pulmonar (HAP-SS).

Los autores realizan, en población china, un análisis retrospectivo de pacientes con SS diagnosticados de HAP confirmada mediante cateterismo cardíaco derecho (CHD) entre marzo de 2013 y marzo de 2024 procedentes de cuatro centros médicos. Los pacientes se clasificaron en grupos con HAP-SS primaria (HAP-SSp) y con HAP-SS de superposición (HAP-SSs) con enfermedades autoinmunes (EA) adicionales. Se compararon datos clínicos y demográficos, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, estrategias de tratamiento y supervivencia libre de eventos entre los grupos. Los análisis estadísticos incluyeron pruebas t, pruebas de suma de rangos de Wilcoxon, pruebas de  $\chi^2$ , pruebas exactas de Fisher y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

La HAP-SSs se asoció con mayor frecuencia con lupus eritematoso sistémico (LES). En comparación con el grupo de HAP-SSp, los pa-

cientes con HAP-SSs presentaron una menor proporción con clase funcional III-IV de la OMS, menor resistencia vascular pulmonar (RVP) e índice cardíaco más alto. También mostraron mayores tasas de éxito terapéutico y una mejor supervivencia libre de eventos. Sin embargo, los pacientes con HAP-SSs y colangitis biliar primaria (CBP) o hepatitis autoinmune (HAI) presentaron tasas de supervivencia libre de eventos a 1 año significativamente menores, mayor edad y niveles elevados de fosfatasa alcalina (FA).

### Comentarios

El comportamiento de la HAP en pacientes con SS es muy variable (especialmente en aquellos en los

que subyace una EA). La HAP-SSs generalmente presenta un mejor pronóstico que la HAP-SSp, con una mejor capacidad de ejercicio y con anomalías hemodinámicas más leves. Es decir, la presencia de una posible EA subyacente no supone (da la impresión, paradójicamente, que al contrario) una mayor gravedad de la HAP respecto a la asociada a SS, pero con algunas excepciones: la superposición con CBP/HAI se asocia a un peor pronóstico. Estos hallazgos resaltan la heterogeneidad de la HAP-SS y la necesidad de un tratamiento individualizado atendiendo especialmente a la presencia o ausencia y a las características de las posibles EA subyacentes.

# VASCULITIS



José Luis  
Callejas  
Rubio



Manuela  
Moreno  
Higuera

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

## EFFECTIVIDAD DE LOS CORTICOIDES Y DEL METOTREXATO EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. HACIENDO VISIBLE LO PREVISIBLE

Soto-Peleteiro A, Hernández-Rodríguez J, Raad F, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Sep 1.

El objetivo de este estudio es comparar la efectividad y seguridad de dos regímenes terapéuticos en pacientes con nuevo diagnóstico de arteritis de células gigantes (ACG), diagnosticados por biopsia o pruebas de imagen, y que cumplían

criterios clasificatorios ACR/EULAR de 2022. El estándar of care, sólo con corticoides orales (prednisona a dosis de 40-60 mg/día) con reducción progresiva, frente al tratamiento combinado con pulsos de metilprednisolona intravenosa durante tres días, seguido de dosis más bajas de prednisona ( $\leq 30$  mg/día) y metotrexato.

Se trata de un estudio observacional de práctica clínica realizado por las Unidades de Enfermedades Sistémicas del Hospital de Cruces de Bilbao, del Clinic de Barcelona y del 12 de Octubre. Se incluyeron 151 pacientes, con un seguimiento

a 2 años; 79 recibieron el régimen estándar con prednisona y 72, el régimen combinado. Se utilizó un *propensity score* para ajustar posibles diferencias basales entre ambos grupos.

Se definió remisión como la ausencia de síntomas y signos clínicos de la ACG con normalización de la VSG (<30 mm/h) y de la PCR (10 mg/L); y recidiva como la recurrencia de síntomas o signos de la ACG o de polimialgia reumática (PMR) con un incremento en la VSG o de la PCR después de un período de remisión sostenida. No se incluyeron pruebas de imagen para definir remisión ni recidiva.

Como objetivos secundarios, se incluyeron: tiempo hasta alcanzar una dosis de prednisona inferior a 5 mg, dosis acumulada de prednisona al final del estudio y toxicidad atribuida a corticoides (diabetes de nuevo inicio, cataratas, fracturas osteoporóticas, osteonecrosis sintomática e infecciones graves, definidas como aquellas que requirieron ingreso o acabaron en fallecimiento).

Todos los pacientes alcanzaron remisión en una mediana de 4 semanas, sin diferencias entre los dos grupos. Las tasas de recaídas fueron también similares entre los dos regímenes. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado alcanzaron la dosis de prednisona de 5 mg mucho más precozmente (13,8 vs. 56,5 semanas), con una dosis acumulada de prednisona significativamente menor y con menor riesgo de desarrollo de efectos adversos.

La principal limitación del estudio es la variabilidad en los esquemas terapéuticos, incluso dentro del grupo combinado, en el que se usaron diferentes dosis y duración de los pulsos.

Los autores concluyen que el tratamiento combinado es tan efectivo como el tratamiento estándar solo con corticoides para inducir la remisión en pacientes con nuevo diagnóstico de ACG, con un ahorro

significativo en el uso de corticoides y con una menor toxicidad.

### Comentarios

Felicitamos a nuestros compañeros de Interna en la publicación de este artículo en el que lo previsible se hace visible, sentando evidencia de lo que la mayoría hacemos en el tratamiento de la ACG, con uso de pulsos y de metotrexate con la idea de ahorrar corticoides.

## MODELOS PARA PREDECIR EL PRONÓSTICO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA. LAS CALCULADORAS ECHAN HUMO

Ha JW, Kwon OC, Park YB, Lee SW. Front Med (Lausanne). 2025 Aug 6;12:1582892. doi: 10.3389/fmed.2025.1582892. PMID: 40842526; PMCID: PMC12364846.

1. Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se asocian con un mayor riesgo de efectos adversos, como muerte, enfermedad renal terminal (ERC), enfermedad cerebrovascular aguda (ACV) o síndrome coronario agudo (SCA). Es importante identificar a los pacientes con más riesgo de desarrollar estas complicaciones en el momento del diagnóstico.
2. Existen varias escalas para valorar la actividad, como el BVAS, el daño crónico precoz, como el eVDI, o pronósticos, como el FFS. El objetivo de este estudio es crear y evaluar fórmulas combinando estas escalas en el momento del diagnóstico para ver si predicen mejor la evolución y riesgo de estos efectos adversos.
3. Para ello, se realizó este estudio, que incluyó a 323 pacientes diagnosticados de novo de VAA entre 2005 y 2024, con una edad media de 61 años, clasificándolos en PAM (57%),

GPA (23,5%) y GEPA (19%) por criterios ACR. El 70% de los pacientes fueron ANCA MPO (+) y el 16%, PR3 (+).

4. Se construyeron cuatro fórmulas combinando los tres índices principales de varias maneras:
1. BVAS + FFS + eVDI
2. BVAS + FFS
3. BVAS + eVDI
4. FFS + eVDI

Y se hizo un análisis ROC para cada una de las fórmulas frente a cada uno de los efectos adversos, con búsqueda de cortes óptimos y análisis de supervivencia. El tiempo medio de seguimiento fue de 54 meses, y las complicaciones acumuladas fueron: 13,9% de mortalidad; 16,1% de ERC; 6,5% de ACV, y 6,5% de SCA.

En los análisis ROC, la fórmula FFS + eGFR al diagnóstico fue la que mayores valores de área bajo la curva para todas las causas de muerte y para la ERC, mejor que las otras fórmulas que incluían BVAS. Así, un valor mayor o igual a 4,5 se asoció con mayor riesgo de mortalidad (16,5% vs. 5,2%) y ERC (28% vs 7,9%). En el análisis multivariante, también la fórmula FFS + eVDI al diagnóstico resultó ser un predictor independiente, tanto de mortalidad global como de ERC. Además, algunos otros factores, como la albúmina sérica, también fueron predictores independientes de mortalidad.

Los autores concluyen que esta fórmula, aplicada a las VAA, puede ser de gran utilidad para predecir el riesgo de complicaciones graves, como muerte y ERC.

### Comentarios

Nos parece una fórmula fácil de aplicar que, si se valida externamente, podría usarse al diagnóstico para estratificar el riesgo alto de mortalidad o de progresión a ERC. Esto ayudaría a realizar una mayor vigilancia clínica con un seguimiento más estrecho, valorar tratamientos de inducción más agresivos y/o con protección renal.

## METANÁLISIS DE AVACOPAN EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA. MÁS ALLA DE UN SIMPLE AHORRADOR DE CORTICOIDES

Aldhuaina K, Alghanim K. BMC Rheumatol. 2025;9(1):115. doi: 10.1186/s41927-025-00569-w.

Avacopan (AVCP), es un antagonista oral del receptor del complemento C5a, que ha sido aprobado como una alternativa a los glucocorticoides (GC) para el control de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) a partir de los resultados de ensayos pivotales, estudios observacionales y post hoc como son Advocate, Clear y Classic. Este artículo analiza la eficacia y seguridad de AVCP mediante una revisión sistemática y metanálisis de los estudios disponibles en PubMed, Scopus, Embase y Cochrane hasta febrero de 2025, comparando los resultados entre pacientes tratados con AVCP y pacientes tratados con GC.

Los principales objetivos estudiados son la remisión clínica a las 26 y 52 semanas, el índice de recaídas, los cambios en el filtrado glomerular, la toxicidad por GC, los efectos adversos y finalmente la calidad de vida.

En cuanto a la eficacia clínica se concluye que AVCP:

- No fue inferior a GC en la remisión a las 26 semanas, mostrando ambos brazos similares tasas de remisión, de alrededor del 70-80%.
- Alcanzó de forma significativa una mayor proporción de remisión sostenida a las 52 semanas con un riesgo relativo de remisión sostenida de 1,23 (IC 95%; 1,02-1,48).
- Se asoció en algunos estudios a una disminución significativa en el riesgo de recaídas.
- En pacientes con afectación renal, se asoció a una recuperación más rápida y sostenida del filtrado glomerular y con una

mayor reducción del cociente albúmina/creatininina, lo que implica su papel nefroprotector.

- Como era de esperar, el grupo de tratamiento tuvo una reducción significativa de todos los efectos adversos relacionados con el uso crónico de GC, como son el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, obesidad, infecciones y osteoporosis, con puntuaciones significativamente más bajas en el Glucocorticoid Toxicity Index.
- En relación con los efectos adversos graves, las tasas fueron similares o ligeramente inferiores con menos infecciones oportunistas en general.
- Finalmente, en relación con la calidad de vida, este grupo tuvo mejoría en fatiga, apetito, actividad física y percepción de bienestar, con escalas SF-36 y EQ-5D mejores.

Los autores concluyen que AVCP es eficaz en inducir y mantener la remisión de las VAA, con una menor toxicidad y sin comprometer la eficacia clínica. Su uso puede permitir la eliminación o reducción significativa de los GC, lo cual es clínicamente relevante especialmente en pacientes con riesgo de efectos adversos corticodependientes. Aporta, además, beneficios adicionales sobre la función renal y calidad de vida del paciente.

### Comentarios

A parte de un magnífico ahorrador de GC, que lo es, pensamos que los resultados del AVCP en cuanto al porcentaje de remisión, recaídas y de la mejoría en el filtrado glomerular debe hacer que se incluya como primera línea de tratamiento en los pacientes con VAA con afectación renal.

# INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo  
Muñoz  
Medina<sup>1</sup>



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

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

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

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

## INHIBIDORES DE JAK: UNA ESPADA DE DOBLE FILO<sup>1</sup>

Jarneborn A et al. Pathogens. 2025 Mar 27;14(4):324. doi: 10.3390/pathogens14040324.

Los inhibidores de las Janus quinasas (JAKi), una prometedora gran familia de fármacos en desarrollo

continuo con efectos potentes sobre diversas vías de señalización de citoquinas implicadas en las diferentes EAS. Los autores evalúan detenidamente sus mecanismos de acción, utilidad clínica y sobre todo el riesgo de infecciones de cada subclase en cada contexto clínico: patógenos más implicados

dos, factores de riesgo asociados y comparación con otros inmunomoduladores.

Las Janus quinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) actúan como mediadores intracelulares esenciales en la señalización de múltiples citoquinas, factores de crecimiento y hormonas. La activación de los receptores de citoquinas conlleva la fosforilación de JAK y, posteriormente, de las proteínas STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) induciendo la expresión génica relacionada con la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células inmunitarias. Con su inhibición se detiene la señalización de un amplio espectro de citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IFN-γ y GM-CSF implicadas en la patogénesis de numerosas EAS y enfermedades autoinflamatorias. Estas vías regulan también la defensa frente a patógenos, reduciendo la activación de linfocitos, macrófagos y el reclutamiento celular, efecto deseado en ocasiones en las diferentes EAS.

Así, los JAKi pueden disminuir la respuesta antiviral mediada por interferones tipo I y II, reducir la fagocitosis y alterar la señalización de IL-12/IL-23, afectando la inmunidad celular frente a bacterias intracelulares y hongos.

Los autores evalúan los datos de ensayos clínicos, estudios de extensión y registros de práctica en vida real de cada uno de los fármacos JAKi de forma detallada.

La tasa de infecciones graves oscila entre 2 y 4 episodios por 100 pacientes-año (riesgo moderado), similar a la observada con los anti-TNF, siendo el herpes zóster la infección más característica de esta clase terapéutica (en especial con baricitinib).

Factores de riesgo identificados son la edad avanzada, comorbilidades respiratorias, diabetes, enfermedad renal crónica, uso concomitante de corticoides o tratamientos inmunosupresores e historia previa de infecciones graves. Las dosis más altas de tofacitinib

(10 mg dos veces al día) mostraron una incidencia significativamente mayor de infecciones graves en comparación con dosis más bajas o con biológicos convencionales. La incidencia de herpes zóster es de 3 a 6 casos por 100 pacientes-año, con tasas especialmente elevadas en población asiática. Aunque la mayoría de los episodios son localizados y autolimitados, se han descrito formas diseminadas y afectación oftálmica. La vacunación previa se hace indispensable, reduciendo de forma significativa su incidencia.

También se han descrito reactivaciones de hepatitis B en pacientes portadores del virus, especialmente en regiones endémicas. En series asiáticas, hasta un 25% de los portadores de HBsAg positivos presentaron reactivación viral en ausencia de profilaxis antiviral y, de los pacientes con anti-core positivos, pero con HBsAg negativo, el 3% se reactivaron. Los autores recomiendan cribado serológico y tratamiento profiláctico o vigilancia activa en portadores.

Se han documentado casos aislados de reactivación del virus JC y del virus Epstein-Barr, aunque sin establecer una relación causal firme. La vigilancia clínica es recomendable ante síntomas neurológicos o linfoproliferativos.

En cuanto a las infecciones bacterianas, destacan neumonía, celulitis e infecciones del tracto urinario. En los estudios clínicos de tofacitinib y baricitinib, las tasas globales fueron comparables a las observadas con anti-TNF, incrementando con la presencia de comorbilidades respiratorias y tratamiento concomitante con corticoides. El riesgo de tuberculosis es bajo pero existente, sobre todo en áreas de alta prevalencia recomendando su cribado y tratamiento de la infección latente antes de iniciar el fármaco.

En cuanto a las infecciones fúngicas y oportunistas, se han descrito casos esporádicos de criptococosis, histoplasmosis y candidiasis sistémica, especialmente en pacientes con uso prolongado de JAKi y con-

comitancia de corticoides o múltiples inmunosupresores. Aunque la frecuencia absoluta es baja, el riesgo debe considerarse en pacientes con factores predisponentes o procedentes de zonas endémicas.

Durante la pandemia de COVID-19, los datos observacionales no mostraron un aumento claro de infección por SARS-CoV-2 en usuarios de JAKi, aunque sí se observaron evoluciones más prolongadas en algunos pacientes inmunocomprometidos.

Paradójicamente, los mismos mecanismos inmunomoduladores que confieren riesgo de infección pueden resultar beneficiosos en situaciones de hiperinflamación inducida por infecciones graves. La inhibición de las vías de señalización de JAK/STAT ha demostrado eficacia en la atenuación de tormentas de citoquinas, como las observadas en el síndrome de liberación de citoquinas y en el Covid-19 grave; como demostró baricitinib al reducir la activación del interferón tipo I, la producción de IL-6, GM-CSF y el reclutamiento de monocitos inflamatorios. Este efecto sugiere que la modulación selectiva de JAK puede ser útil para controlar respuestas inflamatorias excesivas sin abolir completamente la defensa inmune.

## Comentarios

Los JAKi nos ofrecen una inmunomodulación oral eficaz y de amplio espectro. Sin embargo, su efecto sobre la señalización de citoquinas también conlleva un aumento demostrado del riesgo de infecciones, particularmente de herpes zóster y reactivaciones virales latentes.

De nuevo, insistir y hacer hincapié, como bien sabemos, en el cribado de infecciones previo al uso de cualquier inmunomodulador y en la actualización previa del calendario vacunal. En este caso, con los JAKi, principalmente vacunar correctamente del virus varicela zóster y vigilar el estado serológico en cuanto al virus de la hepatitis B, además del resto del estudio basal de infecciones.

Y, sobre todo, monitorizar el riesgo en pacientes con comorbilidades, uso de inmunosupresores combinados y más añosos; como podrían ser los pacientes con artritis de células gigantes, que con la reciente aprobación de upadacitinib decidamos usarlo en ellos.

El tema de la hepatitis B queda muy claro: en portadores con AgS+ hay clara indicación de profilaxis antiviral, y en cambio, en los pacientes con HBsAg-/HBcAb+, las diferentes guías se inclinan por monitorización estrecha del perfil hepático y con cargas virales seriadas.

## BUSCANDO LA PREVENCIÓN ANTES QUE LA CURACIÓN

Pier M et al. Lancet Rheumatol. 2024 Apr;6(4): e247-e251. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00019-5.

Es sabido que los pacientes con EAS tienen un mayor riesgo de infecciones (graves), incluyendo herpes zóster (HZ), causado por la reactivación del virus varicela zóster (VVZ), que tras una infección primaria queda latente en ganglios de la zona. La infección primaria suele ocurrir durante la infancia y la incidencia del herpes zóster aumenta con la edad. La reactivación del VVZ y el curso más grave de la enfermedad están asociados con una disminución de la inmunidad mediada por células, presente en las personas mayores como parte de la inmunosenescencia, y que puede ser causada por agentes inmunosupresores.

En 2011, una reunión europea del Grupo de Trabajo de Asociaciones de Reumatología (EULAR) llegó al consenso de que los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomedidas tienen un mayor riesgo de HZ en comparación con la población general, y en 2019 se aumenta aún más la fuerza del apoyo a dicha evidencia.

A pesar de estos resultados, el EULAR, en su recomendación sobre la vacunación contra el VVZ en pacientes con EAI, que sigue siendo aplicable a la práctica clínica hasta la fecha, carece de claridad y especificidad: «La vacuna contra el herpes zóster puede considerarse en pacientes de alto riesgo con enfermedad reumática autoinflamatoria inmune».

En esta situación, y ante la evidencia cada vez mayor del riesgo de enfermedad en pacientes con EAI, especialmente aquellos tratados con inhibidores de JAK o glucocorticoides, y con la disponibilidad de una nueva vacuna (Shingrix es una vacuna zóster recombinante con adyuvante que mejora la respuesta de inmunidad humoral y celular, y con un riesgo menor que la previa vacuna atenuada), la cautelosa recomendación de EULAR sobre la vacunación parece quedarse corta, por lo que en este trabajo se revisa la evidencia reciente sobre el riesgo de VVZ en pacientes con EAI y analiza la seguridad y eficacia de la vacuna recombinante frente a VVZ (Shingrix) en ese grupo. Las conclusiones principales son:

**Riesgo aumentado:** Los pacientes con EAI presentan una mayor incidencia de VVZ que la población general, por ejemplo, incidencia 1000 pacientes-año en AR entre 6.7 y 21.3 y LES entre 6.4 y 37.7; correspondiendo a un riesgo relativo de aproximadamente 2.3 en artritis reumatoide y 4.0 en lupus frente a población general (en revisiones previas). Algunos trastornos como miositis y Sjögren también muestran riesgo incrementado.

**Factores que aumentan el riesgo:** Uso de glucocorticoides (efecto dosis-dependiente) y los inhibidores JAK (HR 1.98-4.00 frente a fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARDs) en estudios recientes) son los factores más fuertemente asociados. Los datos sobre otras terapias biológicas son heterogéneos; p. ej. TNF- $\alpha$ , anti-CD20 o IL-6 en algunos estu-

dios muestran mayor riesgo, mientras que abatacept no ha mostrado aumento claro.

**Vacuna recombinante (Shingrix):** Aunque la evidencia en EAS es todavía limitada por corto seguimiento y pocas series, los primeros estudios muestran eficacia alta y tolerabilidad aceptable (datos reportados: eficacia aproximadamente 90.5% en pacientes con EAS en uno de los estudios; comparables a los controles). Los eventos adversos fueron leves y las exacerbaciones de la enfermedad reumática fueron poco frecuentes.

Los autores abogan por que los médicos responsables ofrezcan sistemáticamente consejo sobre vacunación frente a VVZ a sus pacientes adultos, priorizando a pacientes con LES, aquellos en tratamiento con inhibidores JAK y los que reciben glucocorticoides. Recomiendan vacunar preferentemente a partir de los 50 años, aunque señalan que podría ser coste-efectiva incluso en edades más jóvenes dentro de EAS.

No obstante, faltan datos a largo plazo, estudios que determinen el riesgo por DMARD individual y evidencia sobre vacunación tras un episodio reciente de VVZ.

En conclusión, la balanza riesgo/beneficio favorece la vacunación con Shingrix en la mayoría de pacientes con EAS adultos, y es urgente incorporar un enfoque sistemático de consejo y vacunación en la práctica clínica.

## Comentarios

Elijo el artículo breve por varios motivos, al estar publicado en abierto habla de su disponibilidad, pero también de la importancia que le dan los editores a lo expuesto.

Si bien el conocimiento y manejo de las diferentes familias de inmunosupresores es algo plenamente asumido en la práctica clínica habitual, la presencia de nuevos fármacos de las antiguas y nuevas familias hace que toda información disponible en el área de la se-

guridad de los pacientes en este contexto sea bienvenida.

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

Este estudio proporciona información importante para mejorar la monitorización y prevención de IFI en pacientes que reciben terapias con inhibidores TNF- $\alpha$ , destacando la importancia de ajustar las estrategias de tratamiento según los

factores de riesgo individuales y la localización geográfica. Esta última hace que en nuestro medio no tenga la misma interpretación que en USA, pero sí que tiene validez la vigilancia de la infección fungícola y el control de los factores de riesgo.

# ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina  
Borrachero  
Garro



Ignacio  
Martín  
Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.  
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

## ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 EN EL SISTEMA NERVIOSO

Yang, Lu, et al. "IgG4-related disease in the nervous system." Practical Neurology 25.3 (2025): 217-227.

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es un trastorno inflamatorio y fibrótico que se ha consolidado como una entidad capaz de afectar a múltiples órganos. Su espectro clínico es amplio y todavía está en expansión. Aunque la afectación neurológica es poco frecuente y rara vez aparece de forma aislada, se han descrito manifestaciones características como la enfermedad orbitaria, la hipofisitis y la paquimeningitis. Estas formas, pese a su potencial gravedad, suelen ser altamente sensibles al tratamiento inmunosupresor, lo que convierte al reconocimiento temprano en un aspecto crucial para evitar daños irreversibles.

Desde el punto de vista patológico, el diagnóstico se sustenta en la histología, considerada el "gold standard". Las lesiones típicas muestran infiltrados linfoplasmocitarios ricos en células IgG4 positivas, fibrosis con patrón "en estrella" y en algunos órganos, flebitis obliterante. En el sistema nervioso, estos hallazgos pueden estar menos definidos, pero la confirmación histológica sigue siendo esencial para descartar entidades como tumores, infecciones o vasculitis.

El proceso diagnóstico ha evolucionado en las últimas décadas. Antes de la formulación de criterios específicos, la IgG4-RD agrupaba un conjunto variado de síndromes conocidos con otros nombres. En 2011 se publicaron los primeros criterios diagnósticos integrales, que más tarde se revisaron en 2020, incorporando modificaciones clave como la necesidad de criterios histológicos obligatorios o criterios

órgano-específicos como la Enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 (IgG4-ROD) o la Hipofisitis relacionada con IgG4 (IgG4-RH).

Dentro de las manifestaciones neurológicas, la afectación orbitaria relacionada con IgG4 es una de las más frecuentes, con predominio masculina, y siendo responsable de buena parte de los casos anteriores catalogados como "inflamación orbitaria idiopática". La presentación clínica suele incluir edema palpebral, proptosis, limitación de la movilidad ocular o diplopía y tendencia a la afectación bilateral, lo que a menudo anticipa enfermedad sistémica. Por otro lado, la paquimeningitis hipertrófica es una forma rara pero relevante, reconocida cada vez más como causa tratable dentro de los casos idiopáticos. Se presenta habitualmente con cefalea, pares craneales afectados y en ocasiones, alteraciones visuales o neurológicas

más extensas. El análisis del líquido cefalorraquídeo y la resonancia magnética son herramientas clave para orientar el diagnóstico, aunque la biopsia sigue siendo definitiva.

La hipofisitis por IgG4, inicialmente atribuida casi en exclusiva a varones de edad avanzada, se ha descrito también en mujeres jóvenes, con síntomas derivados tanto del hipopituitarismo como del efecto masa sobre las estructuras vecinas. Más anecdótica aún es la afectación del parénquima cerebral o del sistema nervioso periférico. En este último caso, la infiltración directa del nervio o la vasculitis obliterante pueden producir neuropatías, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con las vasculitis primarias.

El tratamiento se basa principalmente en glucocorticoides, con tasas de respuesta elevadas en la mayoría de los fenotipos neurológicos descritos. No obstante, las recaídas son frecuentes tras la reducción o suspensión, lo que hace que a menudo se precisen terapias de mantenimiento y alternativas. El rituximab ha demostrado gran eficacia, con menor tasa de recurrencias que los esteroides en monoterapia y se recomienda en enfermedad grave, intolerancia a esteroides o refractariedad. A veces, puede requerirse descompresión quirúrgica cuando existe efecto masa significativo.

En casos refractarios también se han empleado otros inmunosupresores, aunque la evidencia sigue siendo limitada. La necesidad de estrategias de mantenimiento es mayor en pacientes con niveles séricos elevados de IgG4, afectación multiorgánica o antecedentes de recaídas previas y suele realizarse con glucocorticoides a dosis bajas junto con inmunosupresores clásicos como el metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo.

### Comentarios

El futuro de la investigación en IgG4-RD apunta hacia el refinamiento de criterios diagnósticos, el

desarrollo de biomarcadores que ayude a diagnósticos menos invasivos y la llegada de nuevas terapias dirigidas, como inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (ej. rilzabrutinib), o anticuerpos frente a dianas específicas de células B y T (anti CD19-(inebilizumab) o anti-SLAMF7 (elotuzumab). Estos avances permitirán identificar mejor los subtipos de la enfermedad, predecir el riesgo de recaídas y adaptar los tratamientos de forma más personalizada.

En resumen, la IgG4-RD constituye una entidad emergente con capacidad de simular otras enfermedades neurológicas graves. Su reconocimiento temprano y el inicio precoz del tratamiento son esenciales para evitar secuelas irreversibles. El desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas auguran un futuro prometedor en el abordaje de esta compleja enfermedad.

# NEFROLOGÍA



Ana  
Ávila  
Bernabéu<sup>1</sup>



Adoración  
Martín  
Gómez<sup>2</sup>



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

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería

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

### ISGLT2 EN PACIENTES CON LUPUS Y DIABETES. ¿PARA CUÁNDO EN PACIENTE SÓLO CON ENFERMEDADES AUTOIMUNES?

Kevin Sheng-Kai Ma, Jui-En Lo, Vasileios C. Kyttaris, George C. Tsokos and Karen H. Costenbader. Arthritis & Rheumatology 2025, 77: 414-422

Estudio desarrollado en 92 centros de EE. UU. usando una gran base de datos de pacientes con LES y DM tipo 2 que inician tratamiento con iSGLT2 vs iDPP4, utilizando propensity score para equilibrar características clínicas y demográficas. Las variables re-

sultado fueron la aparición de beneficios renales, cardiovasculares y de seguridad. Consiguieron un gran tamaño muestral (2165 por grupo) y un tiempo de seguimiento medio de 2 años, a tener en cuenta la edad media de las pacientes, que fue de 58 años.

El grupo de iSGLT consiguió de manera significativa un menor riesgo de insuficiencia renal aguda, menor incidencia de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, menor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, menos visitas a urgencias y menos sepsis graves. No hubo diferencias en mortalidad por todas

las causas, incidencia de nefritis lúpica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular ni hospitalizaciones. Sí, hubo mayor incidencia de infecciones genitales, pero no urinarias.

Las bondades del estudio son que simula un ensayo clínico, y el uso del propensity score, que puede reducir el sesgo de selección, el gran tamaño muestral y ser una población multirracial de alto riesgo por las dos patologías concomitantes (DM + LES). La elevada muestra hace que, aunque el tiempo de seguimiento solo sean 2 años, ya se observen eventos renales y vasculares, no tanto de mortalidad. Entre las limitaciones, está que no describen la actividad del LES ni la proteinuria basal (sí, creatinina y FG) y que excluyen pacientes con nefritis lúpica.

### Comentarios

Ya sabíamos las bondades de los iSGLT2 en pacientes con DM, y también en otras glomerulopatías. El añadirle un lupus solo puede hacer partir de un peor estado basal de las pacientes y mayor predisposición a infecciones. Hacemos un llamamiento para realizar estos estudios en pacientes solo con enfermedades autoinmunes, con/sin afectación renal, por lo que ya conocemos del mayor riesgo vascular en este tipo de patologías.

## ¿ES LA ENFERMEDAD RENAL Y CARDIACA DE LA NEFRITIS LÚPICA SIMILAR A OTRAS NEFROPATÍAS?

Charikleia Chrysostomou, Francesca Faustini, Iva Gunnarsson, et al. Kidney Int Rep (2025) 10, 157–168.

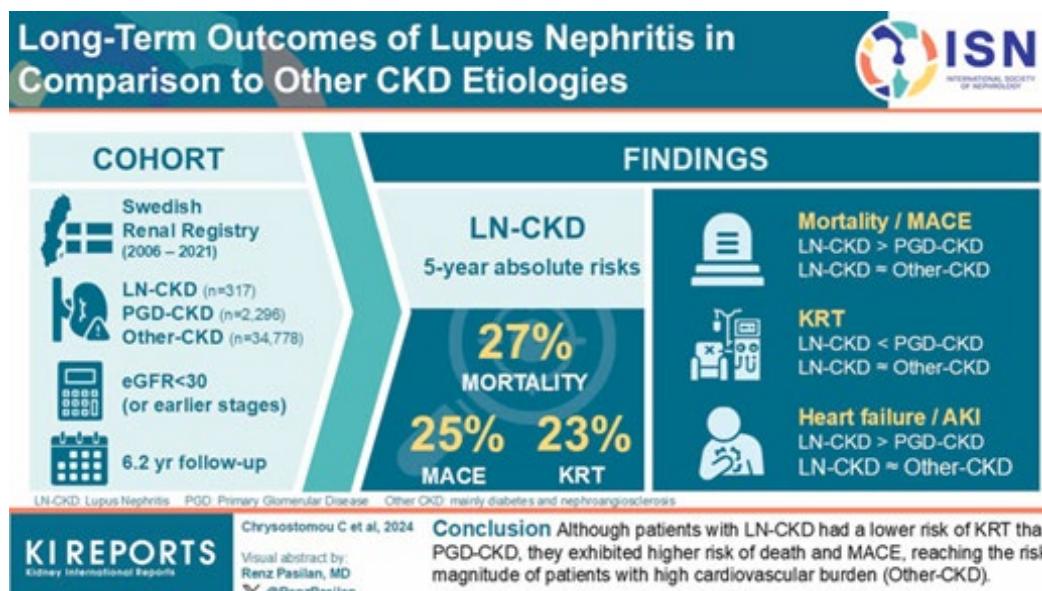
Según las conclusiones de este estudio, parece que la enfermedad renal y cardiaca de las pacientes con nefritis lúpica es más parecida a la de las pacientes con diabetes o nefroangioesclerosis provocada por HTA, y menos parecida al perfil de pacientes con otras glomerulopatías, lo cual preocupa más aún.

Un grupo de nefrólogos, reumatólogos, estadísticos... usaron el Registro Renal Sueco (2006-2021), seguido durante una media de 6.2 años, para comparar los resultados de mortalidad, eventos cardiovasculares mayores (MACE) y necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) entre 3 grupos de pacientes con ERC según su nefropatía de base: nefritis lúpica (NL: N=317, 70% mujeres, edad media 61 años) vs. glomerulopatías primarias (GP: N=2296, 30% mujeres, 57 años) vs. otras causas de ERC como diabetes o nefroangioesclerosis (OTRAS: N=34778, 36% mujeres, 75 años). A los 5 años, el riesgo absoluto de muerte y MACE fue significativamente menor en GP (16% y 14%) que en NL (27% y 25%) y seguido de

OTRAS (50% y 44%), manteniéndose la significancia del riesgo relativo tras ajustes en el multivariante entre GP y NL (HR 1.64 [IC 1.32-2.07] en muerte y HR 1.64 [1.3-2.07] en MACE), pero no entre NL y OTRAS (HR 0.98 [0.81-1.18] en muerte y HR 0.93 [0.76-1.15] en MACE). El riesgo de TRS a los 5 y 10 años fue en NL (23% y 32%) similar al de OTRAS (23% y 28%) y parece menor que en GP (37% y 50%), pero ésta última comparación no se mantiene en el multivariante a los 5 años, donde, aunque parece existir una tendencia a mayor riesgo de TRS en GP que en NL, no es significativa (HR 0.81 [0.64-1.02]).

### Comentarios

La conclusión al comparar la NL con GP, ya que son ambas enfermedades autoinmunes de la misma edad, es que el riesgo de TRS parece, pero no es, significativamente menor, pero sí es mayor el de muerte y MACE, de forma similar a OTRAS como DM e HTA, de con mayor edad y elevado riesgo cardiovascular reconocido. Esto corrobora la importancia de implementar estrategias para la prevención y tratamiento precoz de la enfermedad cardiovascular en las pacientes lúpicas. La ERC provocada por una NL no es una enfermedad benigna, ni desde el punto de vista renal ni cardiovascular.



## ¿SEGUIMOS TRATANDO LAS NL CLASES I Y II CON CORTICOIDEOS EN MONOTERAPIA?

Xiuzhi Jia, Wang Xiang, Huajing Peng, et al. Clinical Kidney Journal 2025

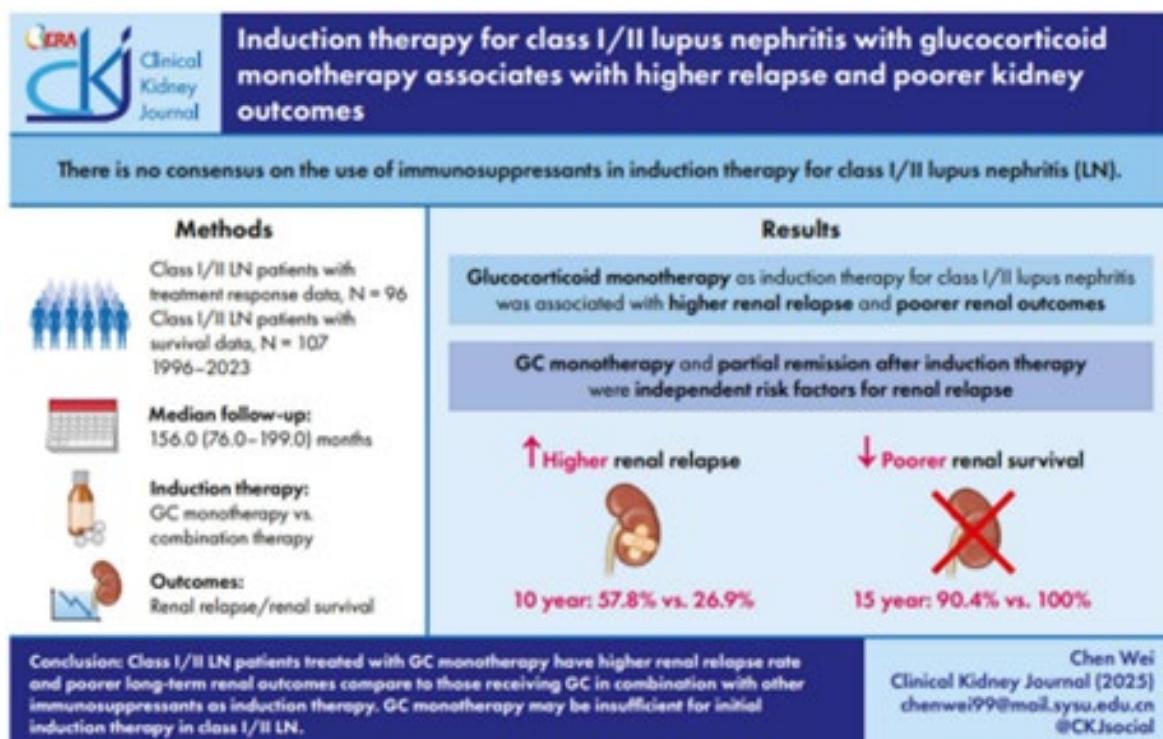
Nefrólogos chinos analizaron retrospectivamente la recaída renal y supervivencia renal y del paciente en 107 biopsias de NL, clases I y II, entre 1996-2023, y que habían recibido tratamiento de inducción con corticoides en monoterapia (grupo 1, n=43) o en combinación con inmunosupresores, en su mayoría micofenolato y ciclofosfamida, pero también tacrolimus/ciclosporina,

azatioprina, leflunomida y metotrexato (grupo 2, n=64). No hubo diferencias entre grupos en las características basales demográfico-clínicas, ni en los diferentes parámetros analizados en las biopsias renales basales, salvo mayor hematuria en el grupo 2.

Durante un tiempo de seguimiento de 112 meses, todos los pacientes alcanzaron respuesta (completa, 81%), sin diferencias entre grupos, pero recayó más el grupo 1 que el 2 (HR 2.68 [95%IC 1.27-5.67], p=0.004). En el multivariante, además de la monoterapia, también la respuesta parcial fue factor de riesgo de recaída.

Durante un tiempo de seguimiento de 156 meses, 4 pacientes (3.7%) alcanzaron enfermedad renal crónica terminal, todos del grupo 1. Aunque la supervivencia renal de este grupo fue peor (p=0.025), a los 15 y 20 años fue de un 90.4%. Hubo más muertes en el grupo 1, pero sin diferencias significativas.

Concluyen que los pacientes con NL I/II tratados únicamente con corticoides como terapia de inducción tienen mayor tasa de recaídas renales y peores resultados renales a largo plazo, comparados con aquellos que reciben corticoides en combinación con inmunosupresores.



### Comentarios

Clásicamente, las NL clases I y II han sido consideradas “benignas” y no tratables desde el punto de vista inmunosupresor, salvo por las manifestaciones extrarrenales, aunque cada vez la actitud terapéutica tiende a ser más activa. Es interesante ver detenidamente este estudio, pues el IA de las biopsias fue de 4 (hipercelularidad, infiltrado intersticial, depósitos subendoteliales) y con un 50%

de fusión podocitaria extensa, a pesar de lo cual la proteinuria media fue de 0.45 g/día en los dos grupos, y solo 9 tenían síndrome nefrótico. Eso sí, un 27% tenía insuficiencia renal al diagnóstico, algo no muy frecuente en este tipo de nefropatías.

Por otro lado, no disponen de muestra suficiente para comparar entre grupos de inmunosupresores. Aunque aparentemente las

gráficas de microfenolato y ciclofosfamida se superponen, habría sido interesante comparar estos dos tratamientos con los anticalcineurínicos, dados los resultados de otros estudios en este aspecto en podocitopatía lúpica (con fusión podocitaria extensa), donde los anticalcineurínicos parecen superiores en respuesta a los otros dos (Rheumatology, 2014; 53:1235-1244. Adjunto figura).

**TABLE 4** Comparison of treatment response in LN patients with severe podocyte fusion

	Group 1	Group 2	P-value
Number of patients	102	26	
Basic features			
Age, mean (s.d.), years	33.3 (11.9)	35.23 (11.0)	0.458
Male/female	18/84	3/23	0.564
Proteinuria, mean (s.d.), g/24 h	6.06 (3.53)	5.34 (2.50)	0.526
Serum creatinine, median (IQR), µmol/l	80.50 (66.00–122.25)	76.00 (60.50–141.50)	0.619
SLEDAI, mean (s.d.)	17 (6)	16 (5)	0.444
Foot process width, median (IQR), nm	1877 (1437–2644)	1799 (1449–2468)	0.611
LN types, n (%)			0.057 (overall)
Class I	1 (0.98)	0 (0)	
Class II	3 (2.94)	1 (3.85)	
Class III (including III+V)	19 (18.63)	0 (0)	
Class IV (including IV+V)	55 (53.92)	15 (57.69)	
Class V (pure)	24 (23.53)	10 (38.46)	
Activity index score, median (IQR)	7 (3–11)	7.5 (2.75–11.25)	0.870
Chronicity index score, median (IQR)	2 (2–4)	2.5 (1–4.25)	0.617
Treatment regimens, n			
Cyclophosphamide	89	0	
Mycophenolate mofetil	8	0	
Leflunomide	5	0	
Ciclosporin A	0	25	
Tacrolimus	0	1	
Treatment response, n (%)			
Complete remission	39 (38.2)	17 (65.4)	0.011*
Partial remission	43 (42.2)	6 (23.1)	0.074
Treatment failure	20 (19.6)	3 (11.5)	0.407
The time between initiation of treatment and final remission, mean (s.d.), months	10.85 (3.65)	9.35 (2.59)	0.174
Duration of follow-up, median (IQR), months	41.0 (12.0–78.0)	63.0 (36.0–85.5)	0.105

IQR: interquartile range. \*P-value &lt;0.05.

## TELITACICEPT: ¿UN AVANCE PROMETEDOR PARA LA NEFRITIS LÚPICA?

Jin, Jingjing et al. Nephrol Dial Transplant. 2025;40(9):1775-1785.  
doi:10.1093/ndt/gfaf049

Telitacicept es una proteína de fusión recombinante que bloquea simultáneamente BLyS y APRIL, inhibiendo la activación de células B y plasmáticas, lo que reduce la producción de autoanticuerpos. Este estudio observacional retrospectivo, realizado en un único centro, incluyó pacientes con nefritis lúpica (NL) que recibieron inyecciones subcutáneas semanales de 80 o 160 mg de telitacicept (según SLEDAI y posibilidad económica) durante al menos seis meses, junto con la terapia estándar. Mediante un emparejamiento por puntaje de propensión 1:1, basado en ca-

racterísticas basales (edad, sexo, proteinuria de 24 horas, hallazgos de patología renal, dosis diaria de esteroides y tiempo de seguimiento), se seleccionó un grupo control, tratado solo con terapia estándar. Las razones principales para iniciar telitacicept fueron la presencia de lesiones activas (84.1%), la prevención de recurrencias (6.8%) y la reducción del uso de glucocorticoides (9.1%). El tiempo promedio de seguimiento en ambos grupos fue de aproximadamente 11 meses.

### Comentarios

Telitacicept está aprobado en China desde 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con LES activo y autoanticuerpos positivos, a una dosis recomendada de 160 mg subcutáneos una vez por semana. Actualmente, telitacicept se encuentra en investigación en otras enfermedades autoinmunes,

como la nefropatía IgA, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren... No está aprobado en Europa ni en EEUU. En algunos estudios con LES, incluyeron pacientes con dominio renal activo y proteinuria 1.5 g/día de media, pero no queda clara la eficacia en medidas renales con respecto a placebo (Wu D, et al. Ann Rheum Dis, 2024). En NL, apenas suman series de casos de 40 pacientes con NL refractaria, en los que la eficacia en uno no parece clara (Huang S. Clin Exp Nephrol 2024), y en otro sí, al sumarlo a rituximab (Chen Y. Rheumatology 2025). En este estudio, con tan solo 88 pacientes, los resultados de eficacia son bastante prometedores, aunque la significación estadística se encontró al final del seguimiento, no a los 3 o 6 meses (si leemos más detalladamente el estudio y sus gráficas, a los 3 m no hubo ninguna diferencia aparente,

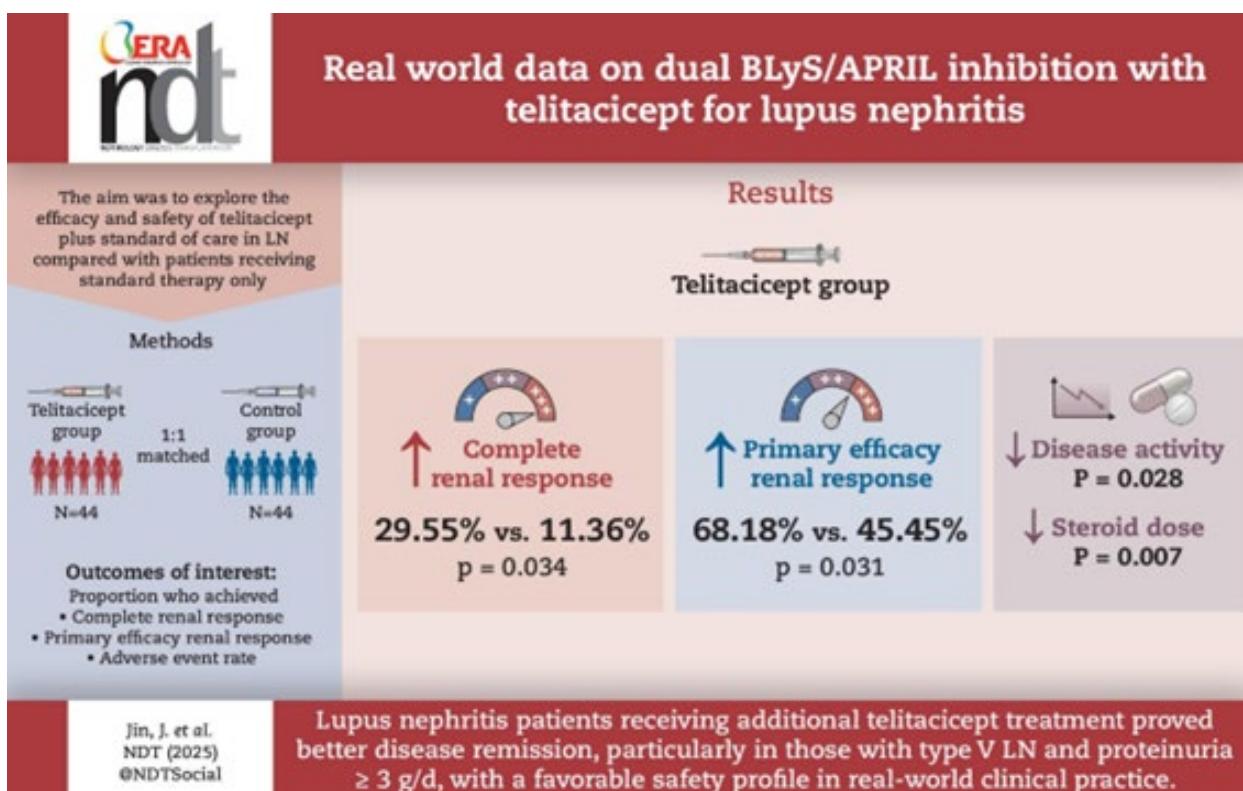
sí a los 6 m, pero sin significación).

El efecto terapéutico fue más pronunciado en pacientes con NL tipo V y proteinuria  $\geq 3 \text{ g}/24 \text{ h}$ , en contraste con el estudio BLISS-LN. Esto podría explicarse porque telitacicept inhibe tanto BLYS como APRIL, suprimiendo más eficazmente las células plasmáticas y B maduras en comparación con belimumab, que solo bloquea BLYS. Además, su administración subcutánea podría reducir el aclaramiento renal, prolongando su vida media en casos de alta proteinuria,

lo que potenciaría su eficacia. No obstante, se necesitan ensayos clínicos comparativos para confirmar estas diferencias.

En cuanto a seguridad, telitacicept fue bien tolerado, sin eventos adversos graves. Aunque los niveles de inmunoglobulinas séricas y linfocitos disminuyeron significativamente tras su incorporación, no se observó un aumento en el riesgo de infecciones, en línea con ensayos de fase 2 para nefropatía por IgA y lupus eritematoso sistémico, que tampoco reportaron eventos

adversos graves, y al contrario que los primeros realizados con atacicept, aunque no hacen alusión a las posibles vacunas administradas previamente al tratamiento. Este perfil de seguridad favorable posiciona a telitacicept como una opción terapéutica prometedora para NL. Sin embargo, el estudio presentó limitaciones: su diseño retrospectivo, un tamaño muestral reducido y la falta de tratamiento con hidroxicloroquina en algunos pacientes de ambos grupos, debido a trastornos oculares.



## AVACOPAN FAVORECE LA RECUPERACIÓN RENAL EN VASCULITIS ANCA CON AFECTACIÓN RENAL (SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO ADVOCATE)

Geetha D, Cortazar FB, Bruchfeld A, et al. Kidney Int Rep. 2025;10(8):2751-2765. Published 2025 Jun 2. doi:10.1016/j.kir.2025.05.041

Avacopan bloquea la activación de neutrófilos mediada por el comple-

mento (C5a). En el ensayo ADVOCATE, mostró eficacia comparable a la prednisona para inducir remisión a las 26 semanas y superioridad para mantenerla a las 52 semanas. Este análisis post hoc evaluó si avacopan, frente a un esquema estándar de reducción progresiva de prednisona, mejoraba los resultados renales y clínicos en pacientes con granulomatosis con poliangitis o poliangitis microscópica y afectación renal al inicio del ensayo.

El análisis incluyó 268 pacientes (de 330 totales; 81,2%). Se evaluaron los cambios en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe), de forma global y estratificados según la TFGe basal. La remisión se alcanzó en todas las categorías de TFGe en ambos grupos, siendo numéricamente mayor en el grupo de avacopan, salvo en la subcategoría con TFGe  $> 90 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . Tras la remisión, la tasa de recaídas fue menor en los pacientes

tratados con avacopan (9,4%) frente a los tratados con prednisona (20,9%).

En pacientes con relación albúmina/creatinina urinaria > 300 mg/g al inicio, la proteinuria mejoró más rápidamente en el grupo de avacopan; la hematuria también se redujo más rápido en este grupo. Otros resultados favorables para avacopan incluyeron menor toxicidad asociada a glucocorticoides y mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud.

### Comentarios

Aunque avacopan indujo inicialmente una reducción más rápida de la albuminuria durante el primer mes, esta diferencia se atenuó a partir de la semana 13, resultando en tasas similares a las semanas 26 y 52. Dado que la mayoría de los pacientes del grupo de avacopan recibieron glucocorticoides durante

las primeras semanas del ensayo, sería relevante evaluar el posible efecto aditivo de la combinación de avacopan y glucocorticoides.

Los cambios en TFGe, proteinuria y hematuria en el grupo de avacopan parecen estar mediados por un control rápido y específico de la activación de neutrófilos y de la inflamación, favoreciendo la mejoría de la patología glomerular y de la permeabilidad renal.

Aunque se observó una reducción de la toxicidad asociada a glucocorticoides con avacopan, la incidencia de eventos adversos graves fue similar entre ambos grupos. No obstante, el número total de eventos graves fue menor en el grupo de avacopan. Los eventos hepáticos graves ocurrieron en el 6,0 % del grupo de avacopan y el 3,7 % del grupo de prednisona.

**Limitaciones:** No se incluyeron pacientes con TFGe < 15 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup> ni con hemorragia alveolar que requiriera ventilación mecánica. Tampoco se evaluaron los niveles de presión arterial, el uso de fármacos renoprotectores (IECA, ARA-II o inhibidores SGLT2), ni el impacto de una posible enfermedad renal preexistente, diabetes o hipertensión.

Los autores concluyen que, de manera consistente con los resultados del ensayo ADVOCATE global, este subanálisis sugiere que, en pacientes con granulomatosis con poliangeitis o poliangeitis microscópica, y afectación renal al inicio, avacopan, frente a la reducción progresiva de prednisona, alcanzó tasas similares de remisión, promovió una recuperación renal más rápida, redujo de manera más acelerada la albuminuria y hematuria, y disminuyó la toxicidad por glucocorticoides, manteniendo un perfil de seguridad favorable.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio  
Sánchez  
Román<sup>1</sup>



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



Rocío  
González  
León<sup>1,2</sup>

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

## ¿DEBEMOS SEGUIR UTILIZANDO HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS?

Gonçalves Júnior J, Santos JIAD, Shinjo SK et al. Pharmaceuticals (Basel) 2025;18:1293.

Los autores argumentan que, aunque la hidroxicloroquina (HCQ) se usa con frecuencia para el manejo de las manifestaciones cutáneas asociadas con las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), hasta la fecha carecemos de consenso y de evidencia científica sólida sobre su eficacia y seguridad en este contexto.

Con esta premisa, realizan una revisión sistemática de la literatura siguiendo el protocolo PRISMA

en el periodo comprendido entre enero de 1958 y abril de 2025. Utilizaron las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, PsycINFO y Virtual Health Library, empleando una serie de descriptores adecuados en distintas combinaciones, analizados posteriormente según un método pre establecido (metodología que describen detalladamente en su trabajo). Tras una valoración minuciosa de

los 2570 artículos encontrados, seleccionaron 17, que cumplieron con los criterios de elegibilidad. La muestra, compuesta principalmente por series de casos e informes (82,4%), seguidos de cohortes (17,6%), incluyó 319 pacientes, en su mayoría mujeres (68,7%) y de raza caucásica (85,0%). Los autores presentan unas completísimas tablas que detallan las características clínicas de los pacientes, los tratamientos empleados, las incidencias y calidad de las respuestas, especialmente en lo que respecta a las manifestaciones cutáneas. La mediana de edad fue de 38 años (rango: 5-80 años). La dermatomiositis (DM) juvenil fue la forma de las MII más frecuente, con 185 pacientes (58,0%), seguida de la DM (124/320, 38,9%) y la polimiositis (PM) juvenil (9/320, 2,8%). Solo uno tenía síndrome antisintetasa (SAS).

Las manifestaciones más comunes fueron debilidad muscular (89,0%), las pápulas de Gottron (56,4%) y erupciones cutáneas extensas (54,9%). Más de un tercio de los pacientes presentaban manifestaciones extracutáneas, como mialgia (69,0%), artralgia (35,1%) y artritis (28,2%). La enfermedad pulmonar intersticial ocurrió en un solo paciente con SAS. La HCQ se utilizó en el 74 % de los pacientes con manifestaciones cutáneas, especialmente en aquellos con DMJ. Se observó mejoría en el 72,9 % de los casos, en su mayoría pacientes con SAs, DM juvenil, PM juvenil y DM grave con afectación extensa de la piel, los pulmones y articulaciones. Las dosis utilizadas oscilaron entre 200 y 400 mg/día. La medicación concomitante más común fue prednisona (64,8%), seguida de metotrexato (11,7%), micofenolato de mofetilo (6,8%), azatioprina (4,2%), inmunoglobulina intravenosa (3,4%), prednisolona (0,4%), ciclosporina (0,8%), tacrolimus (0,8%) y rituximab (0,4%). Es importante señalar que la HCQ se utilizó como monoterapia en un solo caso de DM leve sin afectación pulmonar, muscular o cardíaca.

ca significativa. En cuanto a los resultados, la HCQ, en monoterapia o en combinación con alguno de los otros inmunosupresores, fue el fármaco de elección para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas en el 74% de los casos, con mejoría clínica en el 72% de la muestra. Los efectos adversos fueron escasos y no se consideraron especialmente graves. Sin embargo, aunque algunos informes han descrito la eficacia de la monoterapia con HCQ en algunos casos (que los autores analizan), la mejoría observada no pudo atribuirse con seguridad a la HCQ como adyuvante o al uso de otros inmunosupresores en combinación.

### Comentarios

La eficacia de HCQ como monoterapia es limitada, y su uso aislado no parece ser suficiente para controlar las manifestaciones cutáneas y la actividad general de la enfermedad. Se ha observado que proporciona resultados satisfactorios como monoterapia, únicamente en casos de menor gravedad. Sin embargo, los pacientes con enfermedad refractaria o aquellos que presentan reacciones adversas a la HCQ (que obligan a su retirada) tienen que ser tratados (como describen los autores en este estudio) con fármacos inmunosupresores alternativos, como los que ya hemos mencionado (a los que se han añadido más recientemente los inhibidores de Janus-quinasa). ¿Qué hacemos entonces con la HCQ en estos pacientes? Si el título del trabajo abría ciertas expectativas, sus conclusiones resultan algo frustrantes, ya que seguimos careciendo de un ensayo clínico amplio y riguroso que nos permita decidir si la HCQ realmente es o no útil en las lesiones cutáneas de las MII. Este estudio pone de manifiesto que no disponemos de evidencias claras, ni a favor ni en contra, de su eficacia (ni de forma general ni por tipo específico de paciente). Tampoco contamos con pruebas sólidas de su ineficacia, ya sea sola o asociada. Volviendo

a la pregunta «¿Qué hacer...?» : como afirmaba Carl Sagan (citando al también cosmólogo Martin Rees), «La ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia». Mientras no dispongamos de ensayos convincentes, lo razonable es apoyarse en la experiencia clínica individual y aplicar el tratamiento caso por caso. El trabajo merece una lectura detenida, ya que ofrece muchos e interesantes datos que escapan a las limitaciones de este resumen. Es de libre acceso en: DOI: 10.3390/ph18091293.

## SÍNDROME DE SJÖGREN + MIOPATÍA: ¿UNA ENTIDAD CLÍNICA DISTINTA?

Konen FF, Güzeloglu YE, Seeliger T, et al. Front Immunol 2025;16:1654576.

Este trabajo ha sido realizado por autores pertenecientes a los departamentos de Neurología, Reumatología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de Hannover (Alemania). Se trata de un estudio retrospectivo cuyo objetivo es determinar si la presencia simultánea en un mismo paciente del síndrome de Sjögren (SS) y la miopatía inflamatoria idiopática (MII) constituye una nueva entidad clínica. Es decir, dado que el síndrome de Sjögren (SS), más allá de la afectación glandular, cursa con frecuentes manifestaciones extra-glandulares, se plantea si el SS y la miopatía inflamatoria idiopática (MII) son simplemente comorbilidades o si el SS podría ser causa directa de la miositis.

Para ello, se analizaron retrospectivamente veintitrés pacientes con MII confirmada por biopsia y síndrome de Sjögren (SS) coexistente, en comparación con veinticuatro controles con MII emparejados por edad y sexo, sin SS. Se evaluaron datos clínicos, electrofisiológicos e inmunológicos, así como los tratamientos administrados y los resultados obtenidos. La evaluación incluyó el índice de

actividad del síndrome de Sjögren (ESSDAI) de EULAR y los criterios de respuesta a la miositis ACR/EULAR para polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM) en adultos.

Entre los pacientes con MII/SS+, el 39 % presentaba miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y el 61 %, PM o DM. En comparación con el grupo de control, el grupo MII/SS+ presentó debilidad muscular asimétrica en el 78 % de los casos, frente al 29 % del grupo MII/SS- ( $p = 0,0012$ ); manifestaciones extramusculares en el 52 %, frente al 21 % ( $p = 0,0035$ ); y disminución de las amplitudes en el estudio electromiográfico en el 65 %, frente al 33 % ( $p = 0,0422$ ). Los pacientes con MII/SS+ requirieron con mayor frecuencia terapias inmunosupresoras intensas (ciclofosfamida o rituximab). Tras una mediana de seguimiento de 80 meses, se observaron mejores resultados clínicos (puntuaciones ESSDAI más bajas y puntuaciones de respuesta ACR/EULAR más altas;  $p = 0,0031$  y  $p = 0,0083$ ). La IBM fue un fuerte predictor de mayores puntuaciones ESSDAI durante el seguimiento ( $p = 0,014$ ).

En resumen, estos resultados sugieren que la MII asociada al síndrome de Sjögren se caracteriza por una debilidad muscular más asimétrica y una mayor frecuencia de afectación extramuscular. La inmunosupresión condujo a mejores resultados en pacientes con PM o DM, mientras que la IBM se relacionó con una mayor actividad de la enfermedad. No obstante, los autores señalan que se requiere más investigación para esclarecer los mecanismos subyacentes.

### Comentarios

La coexistencia del SS y MII se ha considerado simplemente como una comorbilidad frecuente en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas. Sin embargo, este estudio plantea una hipótesis diferente: ¿podría esta asociación representar una entidad clínica distinta? Su trabajo revela diferencias significativas en el fenotipo

clínico, la afectación extramuscular, los hallazgos electrofisiológicos y la respuesta terapéutica, lo que sugiere un patrón clínico diferenciado. Además, los mejores resultados en PM/DM bajo tratamiento inmunosupresor contrastan con la evolución más activa de la IBM, que emerge como un predictor de mayor actividad de la asociación MII/SS+. El trabajo invita a una personalización del tratamiento basada en la coexistencia de SS/MII. No obstante, adolece de ciertas limitaciones relevantes que apuntan los propios autores: lo reducido de la muestra, el escaso número de pacientes con PM, que hace imposible valorar separadamente PM y DM, y su carácter retrospectivo.

Por lo tanto, aunque el trabajo de Konen et al. abre una puerta a la redefinición de fronteras nosológicas en las enfermedades autoinmunes, para resolver el dilema de si la MII asociada a SS constituye una expresión clínica única (más que una mera suma de diagnósticos), que merece ser reconocida, estudiada y tratada como tal, se requieren estudios prospectivos, multicéntricos que exploren biomarcadores compartidos, perfiles genéticos y mecanismos inmuno-lógicos comunes.

El trabajo es de libre acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12454105/>

## FERRITINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ANTI-MDA5

Conticini E, Gupta L, Fornaro M e tal. *Rheumatol Int* 2025;45:171.

El objetivo de este estudio observacional multicéntrico con casos y controles, que incluye 139 pacientes de Italia e India con diagnóstico de dermatomiositis (DM) o síndrome antisintetasa (ASS), con y sin enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fue evaluar si la ferritina sé-

rica puede ser un biomarcador específico y sensible para la EPI en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), especialmente en DM con anticuerpos anti-MDA5. Para ello se realizó una medición de ferritina sérica en la primera evaluación (T0) de los pacientes. El subtipo más común fue DM ( $n = 70$ , 50,3%), seguido de ASS ( $n = 50$ , 35,9%). Los tres anticuerpos específicos de miositis (AEM) más comunes fueron MDA5 ( $n = 25$ , 18%), Jo1 ( $n = 25$ , 18%) y Mi2 ( $n = 10$ , 7%). La EPI se evaluó en 69 sujetos. Los resultados principales obtenidos ponen de manifiesto que los niveles de ferritina fueron mayores en DM-MDA5-EPI que en DM-no MDA5 ( $p = 0,0073$ ) y ASS ( $p = 0,0006$ ) con o sin EPI. Se identificó un valor de corte, en DM-MDA5-EPI, de 303,5 ng/ml: niveles por debajo de este umbral permiten excluir DM-MDA5 en pacientes con sospecha de EPI. La ferritina mostró independencia de otros marcadores inflamatorios como CPK y PCR, lo que refuerza su valor como biomarcador específico.

La conclusión de los autores es que, en su estudio, que incluyó una gran cantidad de datos multicéntricos relativos a pacientes de diferentes etnias, los valores de ferritina inferiores a 303,5 ng/ml evaluados por primera vez en un paciente con sospecha de IIM y EPI, a la espera de pruebas de autoinmunidad, permitieron excluir MDA5-DM. Concluyen también que la independencia comprobada de los valores de ferritina respecto a CPK y PCR, para identificar DM-MDA5-ILD, permite excluir que los valores de ferritina estén influenciados por la inflamación sistémica.

### Comentarios

Reconociendo el interés general del artículo en el análisis de correlaciones clínico-analíticas, nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Es razonable confiar en la ferritina para excluir DM-MDA5, o es más práctico solicitar directamente los análisis de AEM? En condiciones ideales, consideramos que lo me-

jor es solicitar directamente los anticuerpos anti-MDA5: son más específicos y confirman el diagnóstico con alta certeza; es un método más directo (evita interpretaciones indirectas); es más útil para el manejo del paciente, ya que orienta el tratamiento immunosupresor y el seguimiento. Sin embargo, hay escenarios donde la ferritina

puede tener valor: en centros sin acceso inmediato a pruebas de autoinmunidad; en urgencias clínicas, donde se necesita tomar decisiones rápidas (por ejemplo, iniciar tratamiento empírico ante sospecha de EPI rápidamente progresiva); como herramienta de triaje para priorizar estudios más costosos o complejos. Es decir, en

nuestra opinión, la ferritina no sustituye a los anticuerpos anti-MDA5, pero puede ser una herramienta complementaria útil en contextos específicos. Su valor está en la exclusión rápida, no en la confirmación. Lo ideal sería usar ambos enfoques de forma complementaria según el contexto clínico y los recursos disponibles.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

## VALIDEZ Y PROPUESTA DE MEJORA EN EL ÍNDICE DE DAÑO ACUMULADO (BODI) EN LA ENFERMEDAD DE BEHCET

Ozogul YY, Ozguler Y, Esatoglu SN, *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Mar 1;64(3):1309-1315. doi: 10.1093/rheumatology/keae266.

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis de vasos variables con características inflamatorias multisistémicas y recurrentes. El daño acumulado que genera a lo largo del tiempo es un dato crucial para evaluar y comparar los resultados a largo plazo de diferentes estrategias de tratamiento. Este trabajo evalúa la validez de un índice de daño acumulado, el Behçet's Syndrome Overall Damage Index (BODI), comúnmente utilizado en estudios retrospectivos, y hace una propuesta de mejora en su estructuración y manejo.

Los autores, pertenecientes a un centro experto en Turquía, incluyen 300 pacientes con EB que completaron al menos dos visitas clínicas en un intervalo de tiempo de un año. Evalúan la correlación entre las puntuaciones BODI calculadas de forma retrospectiva a partir de historias clínicas y las calculadas en visitas presenciales (valididad del constructo), así como la concordancia inter e intraobservador (fiabilidad) en su recogida. Evalúan, además, la correlación entre la puntuación BODI y el índice de actividad de la enfermedad mediante el índice BDCAI (Behçet's Disease Current Activity) para asegurar que el BODI midiera realmente daño y no actividad, y calculan el tiempo requerido para completar el BODI (factibilidad).

Entre los resultados, encuentran una buena correlación entre la evaluación retrospectiva y la presencial del BODI, con un coeficiente

de correlación intraclass (CCI) de 0,99. La fiabilidad interobservador es buena (CCI 0,96) y la intraobservador, excelente (CCI 1), en la evaluación retrospectiva del BODI mediante historias clínicas. El BODI no se correlaciona con la actividad de la enfermedad (evaluada con BDCAI) ni por la evaluación global del paciente o del médico, lo que confirma la validez de constructo. La evaluación BODI demuestra ser factible, con un tiempo promedio de recogida de  $1.5 \pm 1.4$  minutos.

Cuando analizan los datos de acumulación de daño y sus causas, encuentran que la afectación ocular, la vascular y la neurológica son los componentes de más peso en la puntuación del BODI en el seguimiento. La cicatriz mucocutánea es el ítem más frecuente seguido del daño ocular en segmento posterior y el deterioro visual. Los ítems que no fueron captados por el índice pero que estaban presentes en los pa-

cientes fueron la hipertensión (en 11 pacientes), la insuficiencia hepática (en 3), el glaucoma (en uno) y el linfedema (en uno), algunos de ellos probablemente resultantes de los tratamientos utilizados.

El Índice de Daño Global del Síndrome de Behçet (BODI), concluyen los autores, puede ser validado como un instrumento fiable y factible para evaluar la acumulación de daño en estudios retrospectivos, confirmando su validez de constructo al demostrar que no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. A pesar de su fiabilidad, omite ítems de daño relevantes para la práctica clínica, como la hipertensión, el glaucoma y la insuficiencia hepática, lo que sugiere que su adición al índice, y la ponderación de otros importantes como la afectación neurológica, mejoraría significativamente su sensibilidad y precisión en la evaluación del daño.

### Comentarios

A pesar del uso de terapias bien establecidas y el manejo cada vez más extendido de fármacos biológicos en la EB, la progresión del daño residual es una realidad y un problema, especialmente en lo que respecta a las manifestaciones graves, las neurológicas, oculares y vasculares. La validación del BODI demostrada en este trabajo confirma su utilidad como herramienta de evaluación retrospectiva para este tipo de afectación, pero la práctica clínica exige que los médicos superemos sus limitaciones, priorizando la monitorización rigurosa y temprana de daño y ponderemos las manifestaciones más graves sobre otras menos discapacitantes. No es lo mismo un paciente con secuelas neurológicas que otro con cicatrices mucocutáneas, aunque ambos sean datos de daño residual. Muy interesante la apreciación de detectar y considerar la detección activa de otros daños clínicamente relevantes que el BODI omite, como la hipertensión, el glaucoma y la insuficiencia hepática, ya que estas condiciones

tienen un impacto significativo en la morbilidad y pueden estar directamente relacionadas con el uso prolongado de inmunosupresores como la ciclosporina-A o los corticoides.

### EL PAPEL DUAL DE LA IL-6 Y LAS OPORTUNIDADES DE SU MODULACIÓN SELECTIVA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET GASTROINTESTINAL

Naganuma M, Takeno M, Çelik AF, et al. Biomedicines. 2025 Jan 20;13(1):247. doi: 10.3390/biomedicines13010247.

La afectación gastrointestinal de la enfermedad de Behcet (EBGI) es una forma grave del síndrome, caracterizada por vasculitis autoinflamatoria y complicaciones severas como la perforación intestinal, principales causas de morbilidad y mortalidad. Esta revisión que resumimos y comentamos aborda el diagnóstico, la inmunopatogénesis y el manejo terapéutico de una manifestación infrecuente y poco conocida de la enfermedad, para la que, de momento, no tenemos un tratamiento específicamente diseñado.

Comienzan este interesante artículo haciendo un repaso de la inmunopatogenia de la enfermedad de Behcet (EB) y de su manifestación gastrointestinal, centrando la atención en la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentra la interleucina-6 (IL-6). Diversos estudios han demostrado que niveles séricos elevados de IL-6 ( $>7$  pg/mL) se correlacionan con la actividad y gravedad del fenotipo intestinal, y que esta citocina favorece la diferenciación de linfocitos Th17, contribuyendo al daño tisular. Son hallazgos que proporcionan una base fisiopatológica sólida para el empleo de terapias dirigidas contra IL-6.

En este contexto, la inhibición de la vía de la IL-6 se presenta como una opción terapéutica lógica en esta y otras manifestaciones de la enfermedad, debido a su papel central en la respuesta inmune inflamatoria. Pero es importante conocer la existencia de dos vías distintas por las cuales la IL-6 media en sus efectos. La vía de señalización Clásica (Classic Signaling) funciona mediante la unión de IL-6 a su receptor de membrana (IL-6R) desencadenando, a través de ella, actividades protectoras, como la defensa contra infecciones y la regeneración del tejido intestinal. La vía de Trans-Señalización (Trans-signaling), funciona mediante la unión de IL-6 a un receptor soluble (sIL-6R) desencadenando procesos predominantemente proinflamatorios. Bloquear una u otra vía tiene, por tanto, implicaciones completamente diferentes.

Tocilizumab (TCZ), anticuerpo anti-IL-6R que bloquea tanto la vía clásica como la transseñalización, es eficaz en ciertas manifestaciones refractarias del Behcet pero ha mostrado resultados clínicos inconsistentes en la EBGI. Su uso plantea, además, riesgos de seguridad relevantes, especialmente infecciones graves y perforación intestinal, posiblemente por la inhibición de la vía clásica de IL-6, implicada en la cicatrización mucosa. Olamkicept, otro fármaco anti-IL-6, inhibe selectivamente la transseñalización de la IL-6 preservando, en teoría, la señalización clásica, esencial para la defensa contra infecciones y la regeneración del tejido intestinal. Este mecanismo exclusivo tiene el potencial de mitigar las preocupaciones de seguridad, como el riesgo de perforación gastrointestinal, un aspecto crucial para la EBGI, y está respaldado por datos prometedores de eficacia y tolerabilidad en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que comparte similitudes inmunopatogénicas con la EBGI.

La inhibición selectiva de la transseñalización de la IL-6 (como Olamkicept), concluyen los auto-

res, podría aportar un nuevo impulso al desarrollo de esta clase de fármacos, sobre todo en cuanto a los resultados de seguridad, ya que teóricamente tienen un bajo impacto en las infecciones y en la curación intestinal. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos amplios para confirmar los beneficios y la seguridad de los inhibidores de IL-6 en pacientes con EBGI.

### Comentarios

Existe una necesidad no cubierta en el manejo de la EB, particularmente para el fenotipo gastrointestinal. El trabajo destaca el potencial de los inhibidores de la vía de IL-6, especialmente los que bloquean selectivamente la transenjalización (como olamkicept), que podrían ofrecer una eficacia similar a los anti-IL-6R tradicionales,

pero con menor riesgo de infección y perforación intestinal. Aunque la evidencia clínica en EBGI es escasa, los hallazgos en la patogénesis de la EBGI (niveles elevados de IL-6) y los resultados prometedores en EII sustentan las perspectivas esperanzadoras del potencial de los inhibidores de IL-6 en la afectación gastrointestinal de la enfermedad de Behcet.

# FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín  
Borrás  
Blasco



Silvia  
Cornejo  
Uixeda



Nuria  
Monteagudo  
Martínez

Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital de Sagunto, Valencia.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE STILL Y EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (SAM): REVISIÓN SISTEMÁTICA QUE FUNDAMENTA LAS GUÍAS EULAR/PreS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE STILL

Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, et al. Ann Rheum Dis Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ard-2024-225854.

La enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) son enfermedades homólogas entre adultos y niños. Los pacientes que las padecen tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones que comprometen la vida incluyendo el síndrome de activación macrofágica (SAM). En ESIA y AIJS se produce

una activación excesiva de la inmunidad innata con sobreproducción de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y proteína S100. El trabajo comentado realiza una revisión sistemática (RS) del tratamiento de la ESIA, AIJS y SAM y la seguridad de los mismos que sirvió para elaborar las guías EULAR.

Se ha realizado una revisión sistemática (128 estudios: 25 ECA, 1 CCT, 11 revisiones y 91 LOP/LOR) que fundamenta las recomendaciones EULAR/PreS. En referencia a los tratamientos de ESIA y AIJS, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque muy utilizados, no tienen ningún ensayo clínico que demuestre su eficacia en estas patologías. Los glucocorticoides (GC) tienen un ensayo aleatorizado controlado (EAC) en AIJS donde se redujo la fiebre y afectación articular sin diferencias entre esquemas oral e IV. En otro estudio con 18 pacientes con AIJS, el 55% mejoró la afectación sistémica y 3 pacientes alcanzaron inactividad clínica man-

tenida ICM a los 6 meses. Algunos efectos adversos (EA) descritos son: acné, hirsutismo y sobrepeso en el 33% de los pacientes y dos casos de necrosis avascular en cadera

La colchicina se estudió en 20 pacientes con pericarditis con ESIA y consiguió ICM en 13 de ellos sin EA destacables. También se han estudiado inmunoglobulinas IV en ESIA y AIJS en un EC controlado junto con GC y AINES mejorando la artritis y la valoración clínica en el 50% de pacientes. Los resultados con MTX son heterogéneos debido en parte a la variabilidad en las dosis utilizadas. Solo hay un EAC en AIJS que reporta mejoría clínica reportada por el médico y por los padres, aunque no hubo diferencias significativas frente a placebo en ACR-30. Se encontraron 3 estudios observacionales con ciclosporina en combinación con otros FAMEs. En el 13/15 pacientes alcanzaron ICM a los 2 meses. Se notificaron casos de hirsutismo e hipertensión transitoria.

En cuanto a fármacos biológicos, anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 aprobado para ESIA y AIJS. Cuando se comparó frente a placebo en un EAC doble ciego, el JIA-ACR70 el primer mes fue de 42% con anakinra vs 0% con placebo y en su estudio de extensión a 12 meses el 31% mantenían ICM. En 8 estudios se evaluó la discontinuación de GC con anakinra alcanzándose una reducción media del equivalente a 22,4mg de prednisona diaria y una discontinuación en el 35% de pacientes. Aunque su vía de administración es subcutánea, también se ha estudiado la administración IV en dosis superiores a las aprobadas con datos positivos de eficacia y seguridad. En cuanto a seguridad, las infecciones fueron la reacción adversa más frecuente no relacionándose con la dosis. También se reportaron casos de infección grave y SAM (2,6/100 y 2,2/100 pacientes/año (PY) respectivamente).

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-1 $\beta$  con indicación para ESIA y AIJS. Se evaluó en 6 EC controlados. La revisión sistemática de Cota-Arce da resultados de ICM en el 69% de 99 pacientes. En EAC se alcanzó ICM en el 30% de pacientes el mes 1 vs 0% pacientes con placebo mientras que la respuesta del JIA-ACR70 fue del 67% vs 2% respectivamente. En otro ensayo de extensión el 40% mantuvo ICM a los 24 meses y el 50% alcanzó JIA-ACR90 el año 3. No hubo diferencias de respuestas entre distintos grupos de edad evaluados el mes 3. Se reportaron infecciones, toxicidad gastrointestinal, cutánea y citopenia. También hubo casos de SAM (2,8/100 PY).

Rilonacept es una proteína de fusión que se une al dominio extracelular del receptor de IL-1. Aunque no tenga la aprobación de la EMA para la enfermedad de Still, se han realizado dos EC aleatorizados en AIJS. El 18% alcanzó un ACR70 a las 4 semanas y en la extensión a 12 meses, el 83% alcanzó ACR70.

Se realizó un metaanálisis con los EC aleatorizados de los tres anti IL-1, estudiando el ACR50 en la semana 4 asociándose un OR de 6,92 (95% IC2,24-21,36) en comparación con placebo con un heterogeneidad moderada-alta ( $I^2$  69%,  $p=0,022$ ).

En cuanto a la inhibición de IL-6, se estudió la tasa de ICM con tocilizumab en 113 pacientes, alcanzándose en el 77%. Además, se vio una reducción del 41% del uso de GC. No hubo diferencias significativas entre el uso SC e IV. En casi todos los estudios se reportaron infecciones y una tasa de 1,8/100PY para SAM. Se realizó un metaanálisis obteniéndose un OR=8,08 (95% IC1,89-34,57) para ACR50 vs placebo a la semana 4 con una heterogeneidad moderada-alta ( $I^2$  67%,  $p=0,082$ ).

Los Anti-TNF no tienen ningún EAC que los evalúe en estas indicaciones. En un ensayo open-label se reportó que el 28% de 12 pacientes alcanzó ACR70. En otros estudios observacionales se reportó ICM en el 25% de 143 pacientes con etanercept.

A pesar de que una comparación formal no fue posible, los investigadores hicieron un análisis de tasa de respuestas (ACR70 o ICM) obteniendo el 59% (95% IC51-68) para IL-1, 55% (95% IC45-65) para IL-6 y 26% (95% IC17-35) para anti-TNF.

Para el tratamiento del SAM los estudios incluyen a un número muy reducido de pacientes. Los GC se han evaluado, aunque siempre en combinación con otros tratamientos. La ciclosporina asociada a GC consiguió en 6/9 pacientes una respuesta completa (RC), y 3/9 una respuesta parcial (RP) (control de síntomas con parámetros analíticos alterados). En ambos casos se redujo la dosis de corticoides. También se obtuvieron RC con dosis bajas de etopósico junto con GC. Anakinra obtuvo RC en 32/44 pacientes y RP en 9/44 y no respuesta en 2/44. Canakinumab obtuvo RC en 7/8 pacientes y 1/8 consiguió RP. Emapalumab consiguió también RC en 13/14 y RP en 1/14 y ahorro de corticoides.

## Comentarios

Esta revisión sistemática representa integra 128 estudios (25 ensayos clínicos aleatorizados, 1 ensayo controlado no aleatorizado, 11 revisiones y 91 estudios observacionales). Los resultados confirman que las dianas IL-1 e IL-6 son las que cuentan con mayor solidez clínica y metodológica, situándose como pilares terapéuticos frente a los agentes anti-TNF, cuya eficacia global es claramente inferior. Los metaanálisis muestran una superioridad significativa frente a placebo para ACR50 a las cuatro semanas (IL-1: OR 6,92; IL-6: OR 8,08), pese a que varios ensayos presentan diseño withdrawal, lo que limita la comparabilidad a medio plazo. La consistencia de los resultados en estudios de extensión y en vida real refuerza la relevancia clínica de estos hallazgos, con elevadas tasas de inactividad clínica y ahorro de glucocorticoides.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos, las infecciones constituyen el evento adverso más frecuente, aunque las tasas de infecciones graves se mantienen dentro de márgenes aceptables para biológicos de uso crónico (anakinra: 2,6/100 paciente-año; canakinumab: 2,8/100; tocilizumab: 1,8/100). La aparición de síndrome de activación macrofágica durante el tratamiento con IL-1 o IL-6 se estima en torno a 2-3 casos por 100 paciente-año, lo que subraya la necesidad de un protocolo de farmacovigilancia activa basado en la detección precoz de fiebre persistente, citopenias, hiperferritinemia o elevación de triglicéridos. La neutropenia inducida por IL-6, frecuentemente observada con tocilizumab, se interpreta como un fenómeno farmacodinámico sin clara traducción clínica en riesgo infeccioso, por lo que su manejo debe ser individualizado y no justificar suspensiones innecesarias.

La aparición de nuevas dianas terapéuticas, como los inhibidores de IL-18 (tadekinig-alfa) y los inhibidores de JAK (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib), con resultados pro-

metedores en casos refractarios o en recurrencias de Síndrome de Activación Macrofágica. No obstante, la evidencia sigue siendo preliminar, y su uso debería circunscribirse a protocolos compasivos o a centros con experiencia en manejo de Still refractario. Rilonacept, otro bloqueante de IL-1, no cuenta actualmente con aprobación para esta indicación en Europa.

En conjunto, la revisión ofrece una base científica sólida que respalda el cambio de paradigma terapéutico en la enfermedad de Still y el SAM/MAS, situando las terapias dirigidas frente a IL-1, IL-6 e IFN- $\gamma$  en el núcleo de la estrategia inmunomoduladora. Para la Farmacia Hospitalaria, el reto inmediato es garantizar un acceso equitativo y temprano, bajo monitorización estrecha y con criterios de coste-eficiencia, integrando la evidencia en guías locales, planes de uso racional y programas de resultados en práctica clínica real.

cial (ILD) y la hipertensión arterial pulmonar (PAH). Aunque los tratamientos actuales (como micofenolato, ciclofosfamida, rituximab o el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AHSCT)) logran controlar parcialmente la enfermedad, todavía no existen terapias verdaderamente modificadoras del curso de esta enfermedad, y la estrategia terapéutica se basa en el control de la sintomatología. En los últimos años se ha avanzado en terapias dirigidas, sobre todo en el campo de la medicina de precisión, apoyadas por biomarcadores que permiten identificar subgrupos de pacientes y aplicar tratamientos personalizados e individualizados.

En este artículo se realiza una revisión narrativa con el objetivo de sintetizar y exponer las estrategias terapéuticas novedosas en investigación para la SSc. Para ello, los autores realizan una búsqueda en las bases de datos principales, como PubMed/MEDLINE y ClinicalTrials.gov, integrando las recomendaciones EULAR 2023 y la evidencia disponible hasta abril de 2025.

En el artículo también se realiza un recorrido por el tratamiento de la SSc mediante la afección de los diferentes órganos y el tratamiento idóneo según la bibliografía consultada por los autores.

En la afectación pulmonar intersticial (SSc-ILD), el micofenolato mofetilo (MMF) se consolida como tratamiento de elección frente a ciclofosfamida, al mostrar eficacia similar y mejor perfil de seguridad en los estudios SLS I/II. Nintedanib frena el deterioro pulmonar e intenta frenar el desarrollo de fibrosis, y rituximab estabiliza la función respiratoria. Mientras que en la afectación de la piel: micofenolato y ciclofosfamida tienen eficacia similar, pero micofenolato se postula como más seguro. Tocilizumab ha demostrado preservar significativamente la capacidad vital forzada (FVC) con un incremento medio del 4,2% respecto a placebo, mientras que nintedanib reduce el declive anual de FVC en 41 mL frente

a placebo en el ensayo SENSCIS, confirmando su papel antifibrótico sin impacto relevante en piel.

En las formas cutáneas difusas y de rápida progresión, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (AHSCT) constituye la intervención con mayor potencial modificador de la enfermedad, mejorando la supervivencia y la función pulmonar, aunque requiere selección estricta de pacientes y experiencia del centro. Los autores nombran los estudios que comparan el HSCT frente a ciclofosfamida, mostrando como resultados los cambios en %FVC y %DLCO en el tiempo en los ensayos ASTIS de 2014, ASSIST de 2011 y SCOT de 2018, reclutando 156, 19 y 75 pacientes, respectivamente.

En la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada a SSc, combinaciones de antagonistas de endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentán) e inhibidores PDE-5 (sildenafil, tadalafil) son considerados de primera línea. Selexipag reduce un 40% la progresión; sotatercept es una nueva opción prometedora. En el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales, bosentán reduce la aparición de nuevas úlceras en torno a un 30%, mientras que los inhibidores de PDE5 y la infusión intravenosa de iloprost favorecen la cicatrización. En la crisis renal esclerodémica, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA (como captopril) son el pilar del tratamiento. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) continúan siendo el pilar del tratamiento, evitando su uso profiláctico crónico; eculizumab puede considerarse en casos graves y con evidencia de activación del complemento.

En afección del trato gastrointestinal: la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (como omeprazol, vonoprazan), procinéticos (buspirona, prucaloprida) y antibióticos cíclicos (rifaximina) son clave en el control de síntomas. En casos graves, las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) pueden mejorar la motilidad y absorción.

## NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA (SSc)

Sieiro Santos C, Del Galdo F.. New horizons in systemic sclerosis treatment: advances and emerging therapies in 2025. *RMD Open* 2025;11:e005776. doi:10.1136/rmdopen-2025-005776

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune crónica poco frecuente y multisistémica, caracterizada por fibrosis progresiva del tejido conectivo, que produce un endurecimiento y engrosamiento de la piel y el tejido cicatricial de los órganos internos, con aparición de vasculopatía e inflamación que afectan a pulmones, corazón, riñones y al tracto gastrointestinal, que causan alta morbilidad y mortalidad. Las principales causas de muerte son la enfermedad pulmonar intersti-

En cuanto a la afectación músculo-esquelética, el metotrexato sigue siendo la opción principal, con evidencia limitada para otros inmunomoduladores.

Los autores mencionan que la medicina preventiva y personalizada para tratar de forma temprana la patología mejora la evolución, como la utilización de micofenolato dentro de los primeros 18 meses reduce la pérdida pulmonar; tocilizumab y AHSCT son más eficaces en fases iniciales. Bosentán podría prevenir la futura aparición de PAH en pacientes con úlceras digitales. El uso de biomarcadores (como KL-6, SP-D, CCL18, CXCL4, NT-proBNP, autoanticuerpos anti-ETAR/AT1R) permiten estratificar el riesgo de la enfermedad y guiar el posible tratamiento y la elección de la mejor terapia.

Las estrategias terapéuticas novedosas en investigación se basan en nuevas dianas terapéuticas, entre las que mencionan:

Terapias celulares e inmunológicas CAR-T CD19, destruye linfocitos B autoreactivos y ha mostrado mejoría de los síntomas en piel y la función pulmonar. Representa una terapia inmunorreguladora profunda, aunque con riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas como reacción adversa más destacable. Actualmente se compara una terapia CAR-T CD19 frente a rituximab en un ensayo fase 2.

Los anticuerpos biespecíficos (bsAbs) atacan simultáneamente dos dianas (como CD3/CD19 o FAP-CD3), abordando inmunidad y a las células fibroblásticas a la vez. Estas terapias por el momento se encuentran en ensayos preclínicos y requieren un desarrollo más profundo.

Otros ensayos clínicos se basan en nuevos fármacos biológicos, entre los que se encuentran anifrolumab (cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo del interferón tipo I), belimumab (anti-BAFF), MT-7117 (agonista melanocortina 1), inhibidores de FcRn, nerandomilast (PDE4B), amlite-

limab (anti-OX40L), avenciguat (sGC) y telitacicept (anti-BAFF/APRIL).

Estos tratamientos reflejan un cambio hacia terapias dirigidas por biomarcadores concretos y específicos y medicina personalizada. Como futuros objetivos terapéuticos las investigaciones se centran en vías biológicas concretas: linfocitos B (belimumab, telitacicept), interferón tipo I (anifrolumab), costimulación T (amlitelimab), IL-6, CTGF, LPA1, MC1R y PDE4B, así como activadores de sGC y bloqueo de FcRn. Los anticuerpos biespecíficos y la combinación de inmunosupresores, antifibróticos y vasodilatadores representan el futuro de la SSc.

Como conclusiones, los autores destacan que la esclerosis sistémica sigue siendo una enfermedad sin cura, pero los avances recientes permiten vislumbrar una nueva era terapéutica. Las terapias emergentes buscan modificar la enfermedad, prevenir daño orgánico y lograr remisiones parciales. Por el momento, todas estas terapias se encuentran en fases de investigación más o menos avanzadas, y se necesitan más datos y más pacientes para poder obtener una evidencia que respalde los resultados tanto en eficacia como en seguridad obtenidos en los estudios y poder extrapolarlos en vida real. Con estrategias tempranas, guiadas por biomarcadores y combinaciones racionales de fármacos, la medicina de precisión podría transformar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con SSc.

### Comentarios

Esta revisión refleja de forma precisa la transformación terapéutica que vive actualmente el abordaje de la esclerosis sistémica, desde un enfoque empírico hacia un modelo de medicina personalizada basada en biomarcadores y mecanismos patogénicos. Desde la perspectiva de la Farmacia Hospitalaria, estos avances rediseñan la práctica clínica al permitir una se-

lección más racional y eficiente de las terapias inmunomoduladoras y antifibróticas, con impacto directo sobre los resultados en salud y el uso de recursos sanitarios. Sin olvidar la selección y priorización de nuevas terapias basándose en criterios de coste-eficiencia.

En la afectación pulmonar intersticial, el micofenolato mofetilo (MMF) debe considerarse el tratamiento de primera línea, por su eficacia comparable a ciclofosfamida y una mejor tolerancia y supervivencia a medio plazo. Tocilizumab ofrece beneficio en la preservación de la función pulmonar, y nintedanib, con su efecto antifibrótico demostrado, completa un triángulo terapéutico que permite combinar fármacos con mecanismos complementarios (antiinflamatorio, inmunomodulador y antifibrótico) en pacientes con ILD progresiva.

El AHSCT representa la estrategia con mayor potencial modificador del curso de la enfermedad, especialmente en esclerosis cutánea difusa de rápida progresión, pero su uso debe restringirse a centros con experiencia y siguiendo criterios de selección multidisciplinar, dado el riesgo de morbilidad asociado al procedimiento.

En la hipertensión arterial pulmonar asociada, la combinación inicial de ERA y PDE5i es la base del tratamiento. En el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales, bosentán es el único fármaco con eficacia demostrada en la prevención de nuevas lesiones, mientras que los inhibidores de PDE5 y la prostaciclina intravenosa (iloprost) son útiles para favorecer la cicatrización y aliviar la isquemia distal. La crisis renal esclerodémica sigue siendo una urgencia terapéutica donde los IECA continúan siendo esenciales, evitando su uso profiláctico. En la afectación gastrointestinal, las nuevas estrategias con vonoprazán, prucaloprida o rifaximina permiten un control más preciso de los síntomas y una mejora de la calidad de vida, especialmente cuando se integran en rutas clínicas multidisciplinares.

En definitiva, la revisión refuerza la necesidad de un abordaje integral, multidisciplinar, coordinado y temprano de la esclerosis sistémica. La integración de la evidencia

en guías farmacoterapéuticas, la definición de vías clínicas por fenotipo y la medición sistemática de resultados en práctica clínica real son pasos imprescindibles para

transformar estos avances científicos en mejoras tangibles en la vida de los pacientes con esclerosis sistémica.

# INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación  
Jiménez  
Rodríguez



Paloma  
Rivera  
de Zea



Carmen  
Alba  
Linero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## INTRACULAR INFLAMMATION ASSOCIATED WITH FARICIMAB THERAPY. ONE-YEAR REAL-WORLD OUTCOMES

Montesel A, Sen S, Preston E, et al.  
Retina 2025; 45:827-832.

**Resumen:** el propósito de este trabajo es estudiar la evidencia de inflamación intraocular en pacientes en tratamiento con faricimab tras un año de seguimiento. Se trata de un trabajo retrospectivo realizado en Moorfields Eye Hospital, en pacientes con faricimab intravítreo por degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o edema macular diabético. En total se incluyeron 2318 ojos de 1880 pacientes, con un total de 10297 inyecciones. 20 ojos de 16 pacientes presentaron inflamación intraocular, lo que supone una incidencia de 0.19% por inyección, con un intervalo de confianza al 95% (0.12-0.30), 0.86% por ojo, con un intervalo de confianza al 95% (0.53-1.33), y 0.86% por paciente (intervalo de confianza al 95%, 0.49-1.39).

La inflamación intraocular ocurrió principalmente con las primeras inyecciones (mediana 3.5 inyección, rango 1-10). Todos los casos se presentaron con uveítis anterior, y cuatro ojos (20%) con vitritis. Se notificaron todos los casos con uveítis o evidencia de oclusión vascular retiniana. No se encontró diferencia significativa entre la agudeza visual antes y después de la inflamación intraocular. Por lo tanto, tras un año de seguimiento en la práctica clínica real, puede concluirse que faricimab fue bien tolerado, con una incidencia de inflamación intraocular consistente con la observada en los ensayos clínicos, teniendo estos eventos una gravedad leve y con un pronóstico favorable

**Comentarios:** la inflamación intraocular no infecciosa ha sido descrita tras inyecciones intravítreas de bevacizumab, ranibizumab y afibercept, con una incidencia de 0.05-0.37%. En el caso del faricimab, los estudio demuestran 0.9-2.4%. Clínicamente se trata de uveítis anteriores, con afectación intermedia

occasional. No se observaron casos de vasculopatía oclusiva retiniana ni uveítis posterior, aunque no se realizó angiografía fluoresceína a todos los pacientes, por lo que podría haber algún caso de vasculopatía oclusiva asintomática no diagnosticada. La mediana de tiempo para el diagnóstico fue de 8.5 días (1-35 días), a diferencia del brolucizumab intravítreo, que suele producirse de forma más tardía. Como puntos débiles de este estudio, podemos destacar el hecho de que se trata de un trabajo retrospectivo, así como el protocolo de examen en lámpara de hendidura tras la inyección, que podría facilitar que pasaran inadvertidas algunas inflamaciones intraoculares. Sería interesante tener en cuenta otros aspectos demográficos y de condiciones oculares concomitantes, para poder llevar a cabo prácticas clínicas personalizadas para cada paciente. En general, faricimab intravítreo está demostrando ser un fármaco bastante seguro, y con buen pronóstico en los casos que desarrollan inflamación intraocular.

# COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar  
Ayala  
Gutiérrez



Enrique  
de Ramón  
Garrido

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

## RELACION ENTRE LONG COVID Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Chen K, Wang Z, Li J, et al.  
Chronic inflammation in Autoimmun Rev 2025;24:103882.

La nueva pandemia por coronavirus se inició hace casi cinco años. Junto con los síntomas más graves de la fase aguda, puede acompañarse de complicaciones a largo plazo, con secuelas que afecten a los sistemas respiratorio, neurológico, inmune, circulatorio y gastrointestinal durante varios meses e incluso años, lo que se denomina Long COVID. Distintos estudios sugieren que la inflamación crónica sistémica, causada por los componentes residuales del virus, puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de la Long COVID. Los autores de esta publicación indican que el objetivo de su revisión es la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la Long COVID y proporcionar referencias sobre la immunoterapia de los pacientes, junto con la revisión de las enfermedades autoinmunes producidas por la inflamación crónica. En concreto, la tormenta de citoquinas, las respuestas proinflamatorias de las vesículas inflamatorias, el síndrome de activación de las células cebadas, los cambios en la microbiota

intestinal, la similitud molecular, la reactivación de virus latentes y las alteraciones de la coagulación con la disfunción endotelial, están entre las vías que contribuyen a las enfermedades autoinmunes, incluyendo el Lupus Eritematoso Sistémico, el síndrome de Guillain-Barré o la Artritis Reumatoide (figura 1). Es posible intervenir en estas situaciones con probióticos, inmunoglobulinas, el modelo del ensayo clínico RECOVER<sup>a</sup> y fármacos inmunomoduladores utilizados en las enfermedades autoinmunes, como el Baricitinib, Tocilizumab y LITFULO (Pfizer). Los autores concluyen que el impacto de la Long COVID en el aparato respiratorio y el sistema inmune es importante, aunque existen todavía áreas de conocimiento global del problema pendientes de su aclaración, sobre todo en la fisiopatología del síndrome Long COVID. Hasta ahora, como se ha comentado, la inflamación crónica y la desregulación inmune producidas por el virus son los dos factores que en mayor medida afectan la duración de la enfermedad, aunque la patogénesis exacta necesita todavía investigarse. Se recomiendan fármacos para modular la respuesta inmune, tales como el Paxlovid (Nemtrevir/Ritonavir), cloroquina, hidroxicloroquina, Baricitinib, Tocilizumab y Litfulo (Ritlecitinib, in-

hibidor oral covalente de la JAK3/TEC quinasa dual, que inhibe la IL-15 y la citoquina de señalamiento de CD8, con la consiguiente supresión de la capacidad del sistema inmune de eliminar las células del folículo piloso, de Pfizer, para el tratamiento de la calvicie). Además, fármacos como el Duvakitug (Sanofi), RG6631 (Roche), Tulisokibart (Merck Sharp & Dohme), inhibidor TYK2 (Brepocitinib, Deucravacitinib), inhibidores IRAK4 y otros, también están siendo investigados para el tratamiento de las enfermedades inmunes relacionadas con la COVID. Junto con lo anterior, se considera importante el desarrollo de biomarcadores y de modelos predictivos para el estudio de la Long COVID.

### Comentarios

Cada vez hay más información sobre el papel del seguimiento y la instauración de protocolos personalizados para el tratamiento de la Long COVID, lo que está siendo aceptado en gran medida por la población. Dada la magnitud del impacto de la Long COVID en la vida social actual, la necesidad de tratamiento para los pacientes con la Long COVID aumenta de forma continua, por lo que aquillatar los programas de tratamiento es una tarea importante para el futuro.

<sup>a</sup> Primer estudio aleatorizado prospectivo de RECOVER-Vital, un programa de investigación, U.S. RECOVER, para evaluar antiviricos en el SARS-CoV-2. Nemtrevir/Ritonavir (Paxlovid) como tratamiento potencial de la Long COVID.

## Long COVID and autoimmune diseases

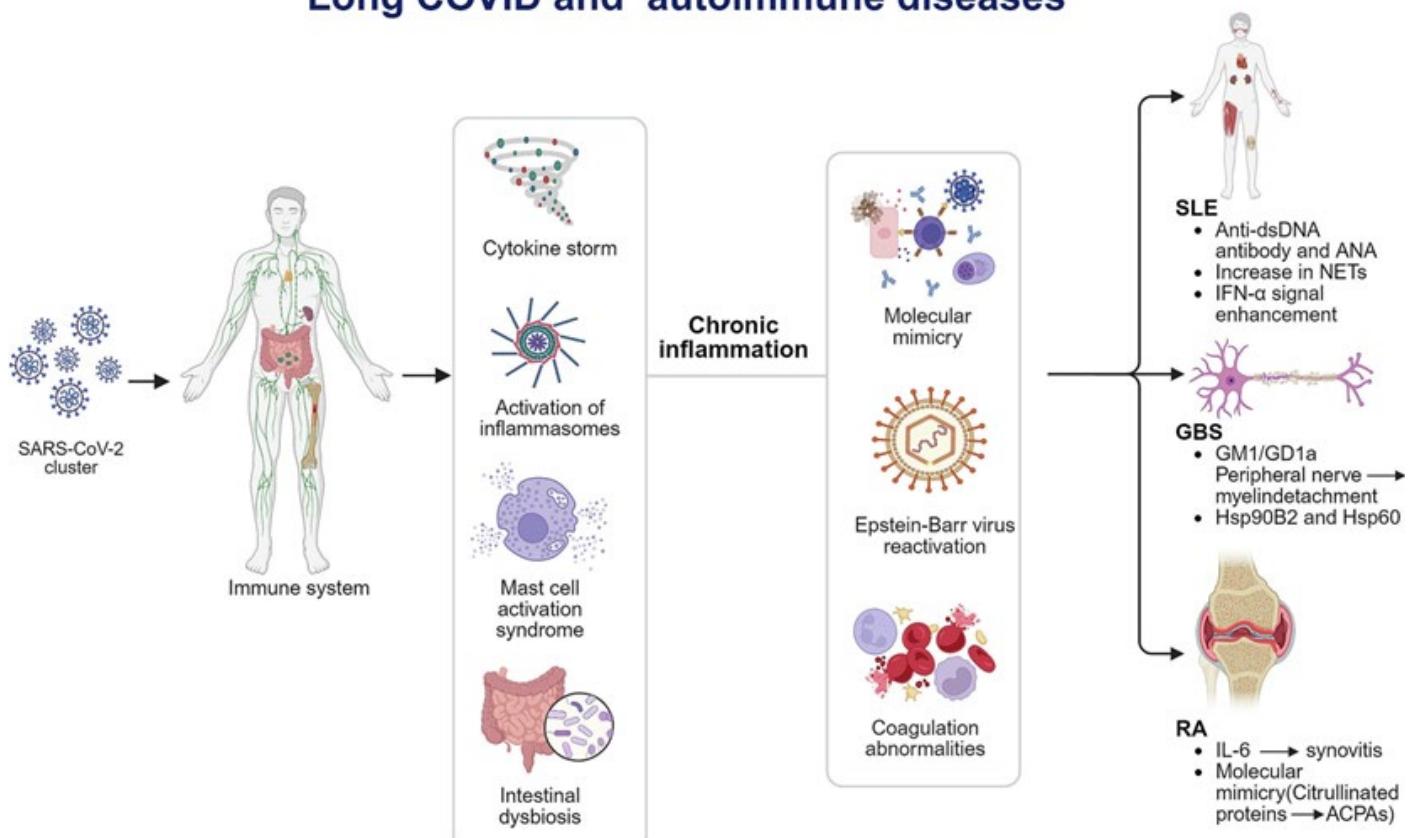


Figura 1. Long COVID y enfermedades autoinmunes. El sistema inmune responde a la entrada del SARS-CoV-2 en el organismo con una sobrereacción que da lugar al desarrollo de la tormenta de citoquinas, respuesta proinflamatoria de vesículas inflamatorias, activación de las células cebadas, y cambios de la microbiota intestinal, que son responsables del Long COVID. La persistencia del virus y las respuestas inflamatorias crónicas exacerbán el LES, SGB y AR (ver texto), a través de mecanismos como la similitud molecular, la reactivación del virus de Epstein-Barr y las alteraciones de la coagulación.

### CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y SÍNDROME POST-COVID

Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Ibáñez-Ovando S, et al.  
Musculoskeletal Care 2025;23:e70123.

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia y características del síndrome post-COVID, así como su efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), la mayoría de ellos con lupus eritematoso sistémico (solo un paciente presentaba actividad medida con el índice MEX-SLEDAI), recuperados de la COVID-19. Solo

dos pacientes había requerido ingreso hospitalario y ninguno fue ingresado en UCI y solo 6 pacientes requirieron oxigenoterapia. Los sujetos del grupo control presentaron una situación similar. La mayoría de los pacientes había recibido al menos dos dosis de vacunación frente a la COVID-19. Se trata de un estudio de corte transversal, que incluyó sujetos mayores de 18 años con EAS, junto con otro grupo de sujetos, apareados por género y edad, sin EAS, que mostraron positividad para el SARS-CoV-2. Como instrumentos de medida de la CVRS se utilizaron las escalas EuroQol-5 dimensiones-5 niveles (EQ-5D-5L) y EuroQol-escala analógica visual (EQ-VAS). Se incluyeron 58 pacientes con EAS y 116 controles. Se observó síndrome post-COVID por criterios NICE en

39 (67.2%) pacientes con EAS y en 86.2% de los sujetos del grupo control ( $p < 0.001$ ). Los síntomas más frecuentes del síndrome post-COVID fueron, astenia (74.4%), anosmia (35.9%) y disgeusia (28.2%). La puntuación EQ-VAS era menor en los pacientes con EAS que en los controles ( $62.4 \pm 18.6$  vs.  $80.9 \pm 7.3$ ;  $p < 0.001$ ). De forma similar, los pacientes con EAS con síndrome post-COVID presentaban una EQ-VAS menor que aquellos sin síndrome post-COVID ( $VAS = 62.4 \pm 18.6$  versus  $75.9 \pm 14.9$ ;  $p = 0.011$ ). Los autores concluyen de sus hallazgos que 67.2% de los pacientes con EAS afectados de la COVID-19 presentaron síntomas persistentes. No obstante, los pacientes sin EAS mostraron una menor CVRS que los pacientes controles.

## Comentarios

En este estudio el síndrome post-COVID se observó en 67.2% de los pacientes con EAS, cifra superior a la que se refiere en algunas publicaciones de la literatura, lo que fue menos frecuente que en los sujetos control apareados por edad y sexo. Los síntomas más frecuentes fueron la astenia, anosmia (coincidentes con publicaciones previas) y mala calidad del sueño. No obstante, los pacientes con EAS (lupus eritematoso sistémico) presentaron puntuaciones de CVRS inferiores a las de los controles. Estudios de este tipo permiten tener información sobre las secuelas tardías de la SARS-CoV-2, con vistas a plantear un posible tratamiento para esta situación. Finalmente, como los autores comentan, el estudio adolece de múltiples limitaciones (corte transversal, selección de la población no aleatorizada, pequeño tamaño muestral, cuestionario autorregistro no objetivado, limitación del listado de síntomas, no descarte de síntomas previos de los pacientes y falta de valoración de los efectos adversos debidos a los tratamientos utilizados.

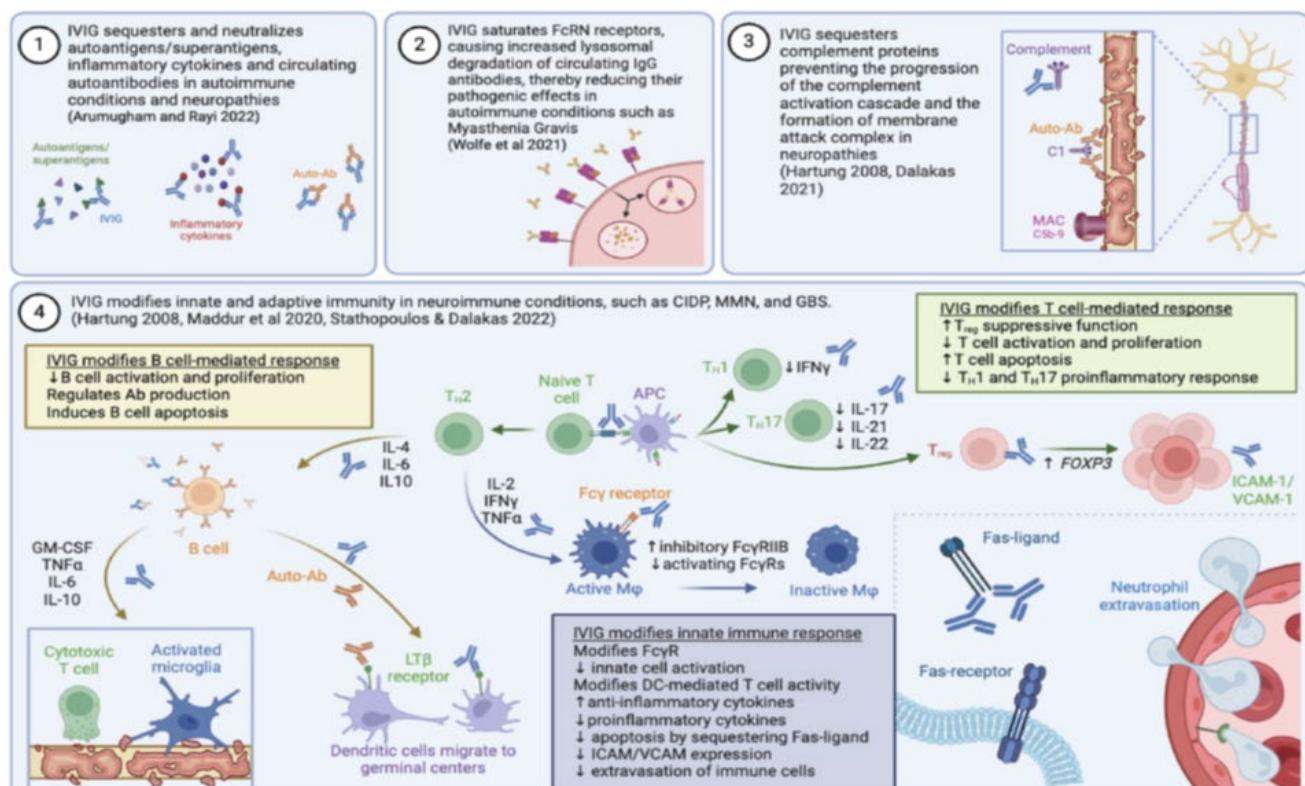
## REVISIÓN DEL EMPLEO DE INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS EN EL TRATAMIENTO DE PROCESOS NEURO INMUNES, INFECCIÓN AGUDA COVID-19 Y SECUELA POST-AGUDA DEL SÍNDROME DE LA COVID-19

Morse BA, Motovilov K, Michael Brode W, et al.

Brain Behav Immun 2025;123:725-738.

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son un tratamiento inmunomodulador que se ha empleado en diferentes patologías neurológicas inmunes, tales como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, la neuropatía motora multifocal y la esclerosis múltiple. También se han propuesto como una opción de tratamiento potencial para la COVID-19 aguda y las secuelas post-agudas de la infección por el SARS-CoV-2 (PASC). Se considera que las IGIV funcionan proporcionando al receptor una carga de anticuerpos que pueden modular la respuesta inmune a través de múltiples meca-

nismos incluyendo, la neutralización de citoquinas y autoanticuerpos, saturación de los receptores neonatales de fragmentos cristalizables (FcRs), inhibición de la activación del complemento y regulación de la inflamación mediada por células T y B (Figura 2). En la COVID aguda, se ha podido demostrar que, en los casos graves, la administración precoz de IGIV y la plasmaféresis puede reducir la necesidad de ventilación mecánica, reducir el número de días de estancia en UCI y disminuir la mortalidad. De forma similar, en el síndrome post-agudo de la COVID (PASC [post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection]), durante las fases iniciales del cuadro, las IGIV pueden aliviar los síntomas persistentes en algunas cohortes reducidas de pacientes. También se ha observado que las IGIV pueden ser beneficiosas en otra condición que incluye síntomas de superposición con el PASC, el síndrome de encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS), aunque los estudios han dado resultados contradictorios. También hay que destacar que las IGIV pueden asociarse con



posibles efectos adversos, tales como reacciones anafilácticas, cefaleas, trombosis, elevación de enzimas hepáticas y complicaciones renales (Tabla 1). Además, el alto coste de las IgIV puede retraer de su uso a los servicios sanitarios o a los pacientes.

### Comentarios

Esta revisión narrativa proporciona una actualización amplia sobre el empleo de las IgIV en múltiples patologías neuro inmunes, incluyendo ME/CFS, COVID-19 aguda y PASC. También cubre su historia, forma de producción, costo económico y

mecanismos de acción, así como se comentan aspectos importantes de la investigación del producto en el futuro, incluida la necesidad de optimizar la dosificación, tiempo y condiciones para la selección de pacientes, en especial en el contexto de la COVID-19 y el PASC.

**Table 1**  
IVIG Complications.

Organ System	Side Effects	Incidence Rate	Sample Size	References
General	Anaphylaxis	22.87 per 10,000 infusions	n = 10,000 infusions	Martínez et al. (2021)
Renal	Acute Kidney Injury	1-7 % of patients	n = 88; n = 55	Brannagan et al. (1996); Sati et al. (2001)
Cardiovascular	Thromboembolic events	13 %	n = 46	Marie et al. (2006)
Hematological	Hemolysis	0-21 %	n = 49836*	Cuesta et al. (2022)
Neurological	Aseptic Meningitis	1 %	n = 384**	Kemmotsu et al. (2011)
Pulmonary	Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)	Approximately 1 in 12,000 infusions	n = 10,000 infusions	Toy et al. (2012)
Hepatic	Elevated Liver Enzymes	81.8 %	n = 11	Behera and Guru (2020)

Notes: \*Meta-analysis of clinical trials and observational studies. Incidences of TRALI within each study were found and ranged from 0% to 21%.

\*\*Surveyed incidence of AM in Kawasaki Disease patients receiving IVIG. Authors noted that reported frequency varies substantially across different studies; however, the development of AM was not correlated with the underlying neurological condition of the patient.

# INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

## EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE CHATGPT EN LA TERAPIA BIOLÓGICA PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ESTUDIO COMPARATIVO DE CHATGPT Y GOOGLE WEB SEARCH

Li K, Peng Y, Li L, et al. JMIR Form Res 2025;9:e76458.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que puede ser grave y supone una menor su-

pervivencia si se compara con la población general. La terapia biológica es una alternativa de tratamiento reciente y prometedora. De acuerdo con la versión correspondiente a 2.023 de la publicación "Patient Chart Dynamix: SLE (US)" and "Patient Chart Dynamix: SLE (EU5)" de Spherix Global Insights, un número cada vez mayor de pacientes con LES en USA y en cinco países europeos está recibiendo terapia biológica, con un aumento del 32%, comparado con 2.022. No obstante, el conocimiento público de estos tratamientos todavía es insuficiente,

y la calidad de la información disponible en internet es variable, lo que afecta las posibilidades de su aceptación por parte de los pacientes. La efectividad de las tecnologías de inteligencia artificial, tales como ChatGPT (OpenAI), en la disseminación del conocimiento dentro del campo de la atención sanitaria está últimamente llamando la atención de forma significativa. La investigación relacionada con la utilidad del ChatGPT's para responder cuestiones sobre la terapia biológica en el LES podría promover la disseminación de este tratamiento. En

consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del ChatGPT's como herramienta para los usuarios dirigida a la obtención de información sanitaria sobre la terapia biológica en el LES. El estudio seleccionó 20 problemas comunes relacionados con la terapia biológica en el LES, sus correspondientes respuestas y las fuentes de estas respuestas en dos buscadores informáticos, Google Web Search y ChatGPT-4o (OpenAI). A continuación, basándose en la clasificación de Rothwell's, las cuestiones se categorizan en tres tipos principales: hechos constatables, política de actuación y valor o utilidad. Las fuentes de las respuestas se clasifican en cinco categorías: comercial, académica, práctica médica, gobierno y redes sociales. La exactitud y exhaustividad de las respuestas se evaluó mediante una escala Likert (puntuación 1-7 ordinal). La legibilidad de las respuestas se evaluó mediante las puntuaciones de las escalas Flesch Reading Ease y Flesch-Kincaid Grade Level (FKGL). El estudio encontró que, en términos del tipo de cuestiones, ChatGPT-4o tuvo la mayor proporción de preguntas sobre hechos constatables (10/20), seguido de las políticas de actuación (7/20) y valor/utilidad (3/20). Google Web Search obtuvo la mayor puntuación en hechos (12/20), seguido de valores (5/20) y políticas de actuación (3/20). En lo referente a las fuentes de las páginas en la red (website), las respuestas de ChatGPT-4o's se obtuvieron de 48 fuentes, con la mayoría originadas de fuentes

académicas (29/48). Google Web Search proporcionó respuestas de 20 fuentes, con una distribución parecida a través de las 5 categorías. Con respecto a la exactitud, ChatGPT-4o's presentó una media de puntuación de 5.83 (ds 0.49) que fue mayor que la obtenida por Google Web Search (media 4.75, ds 0.94), y una media de diferencia de 1.08 (IC95% 0.61-1.54). Para la exhaustividad, ChatGPT-4o's tuvo una media de 2.88 (ds 0.32) que fue mayor que la de Google Web Search (media 1.68, ds 0.69), con una diferencia media de 1.2 (IC95% 0.96-1.44). Para la legibilidad, las puntuaciones Flesch Reading Ease y Flesch-Kincaid Grade Level para ChatGPT-4o y Google Web Search fueron de 11.7 y 14.9, y 16.2 y 20, respectivamente, indicando que ambos textos eran de alta dificultad de lectura, requiriendo que los lectores tuvieran una formación de nivel post grado universitario. Cuando se preguntaba en ChatGPT para responder a un nivel de sexto grado, la legibilidad y las respuestas mejoraban de forma significativa.

### Comentarios

En este estudio se concluye que las respuestas de ChatGPT's se caracterizaban por la exactitud, rigor, comprensión y soporte con materiales profesionales, mostrando una atención humanista. No obstante, la legibilidad de los textos proporcionados fue baja, requiriendo de los usuarios un algo nivel de educación. En cualquier caso, dadas las limitaciones del estudio, la extensión, la comparación de dimen-

siones, las perspectivas de investigación y los tipos de lenguajes, son necesarios más análisis en profundidad del tema.

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

### CARDIOVASCULAR/ICTUS BASADA EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MUJERES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES: REVISIÓN NARRATIVA

Tiwari E, Shrimankar D, Maindarkar M, et al. *Rheumatol Int* 2025; 45:14.

Debido a la no linealidad en la estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), los autores de esta publicación utilizaron un sistema de inteligencia artificial (IA), en el que incluyeron datos de biomarcadores y los resultados de la ultrasonografía carotídea (USC), incluidos el grosor íntima media [GIM] y áreas con placas [AP]), en pacientes con enfermedades autoinmunes crónicas (EAs), tales con lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. En este estudio se investigó la relación entre las EAs y los marcadores de ECV/ictus, incluyendo autoanticuerpos que influyeran en la carga de la placa carotídea. Exploraron la identificación automática del riesgo de ECV/ictus utilizando instrumentos de inteligencia artificial (IA),

<sup>A</sup> El buscador de Google o buscador web de Google (en inglés Google Search) es un motor de búsqueda en la web propiedad de Alphabet Inc. Es el motor de búsqueda más utilizado en la Web y recibe cientos de millones de consultas cada día a través de sus diferentes servicios. El objetivo principal del buscador de Google es buscar texto en las páginas web, en lugar de otro tipo de datos.

<sup>B</sup> GPT-4o ("o" por "omni") es un transformador generativo pre-entrenado (generative pre-trained transformer [GPT], un tipo de grandes modelos de lenguaje [large language model (LLM)] muy utilizado en chatbots (robots conversacionales) generados por inteligencia artificial, multilingüe y multimodal (aprendizaje multimodal es un tipo de aprendizaje profundo que integra y procesa múltiples tipos de datos, referidos a modalidades como texto, audio, imágenes o video). GPTs se basan en la arquitectura de aprendizaje profundo denominada el transformador. Son pre-entrenados en grandes bases de datos de contenido no etiquetado, y son capaces de generar nuevo contenido. OpenAI fue la primera en aplicar pre-entrenamiento generativo a la arquitectura del transformador, introduciendo el modelo GPT-1 en 2018. GPT-4o fue desarrollado por OpenAI y presentado en mayo de 2024.

en concreto, como paradigma, una máquina de aprendizaje (MA) y de aprendizaje profundo (AP). Concluyen que existe una fuerte asociación entre la duración de la EAs y unos niveles elevados de GIM/AP, con mayor riesgo de ECV ligado a niveles elevados de factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptidos cílicos citrulinados (Pcc). Los autores concluyen que los modelos de IA sobreponen los métodos convencionales de medida de la posible relación entre las variables incluidas, integrando las imágenes con factores específicos de las enfermedades evaluadas, lo que consideran una aproximación interdisciplinar crucial para el manejo de la ECV/ictus en mujeres con EAs. Por último, plantean que existe la posibilidad de que estos métodos de estratificación de riesgo asistidos por IA puedan

mejorar la toma de decisiones de tratamiento y los resultados finales de tipo cardiovascular.

### Comentarios

Las mujeres se ven afectadas de forma desproporcionada por las enfermedades autoinmunes crónicas (EA), tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, la artritis reumatoide (AR) y el síndrome de Sjögren. El mecanismo exacto de esta asociación no está claro, pero la investigación indica que la duración de la enfermedad está ligada con los marcadores de ECV/ictus, tales como el GIM de la carótida, influidos por los autoanticuerpos, tales como el FR y los Pcc. El déficit de vitamina D también aumenta la susceptibilidad a estos procesos. Las valoraciones tradicionales infraestiman la asociación del riesgo que puede

existir entre las ECV/ictus y tener una enfermedad arterial coronaria (EAC) en las mujeres y no tienen en consideración las variables autoinmune-específicas. La predicción del riesgo cardiovascular puede beneficiarse de biomarcadores subrogados de EAC, tales como los hallazgos de la ultrasonografía carotídea. Los avances en la tecnología de imágenes, particularmente GIM carotídea, son prometedores para evaluar el riesgo cardiovascular en mujeres con EAs. El empleo de inteligencia artificial avanzada mediante instrumentos de MA y AP para la estratificación del riesgo puede mejorar la toma de decisiones de tratamiento. Por otra parte, también la colaboración interdisciplinar es crucial para resolver estos problemas y un mejor entendimiento del riesgo cardiovascular en esta población con alto riesgo.

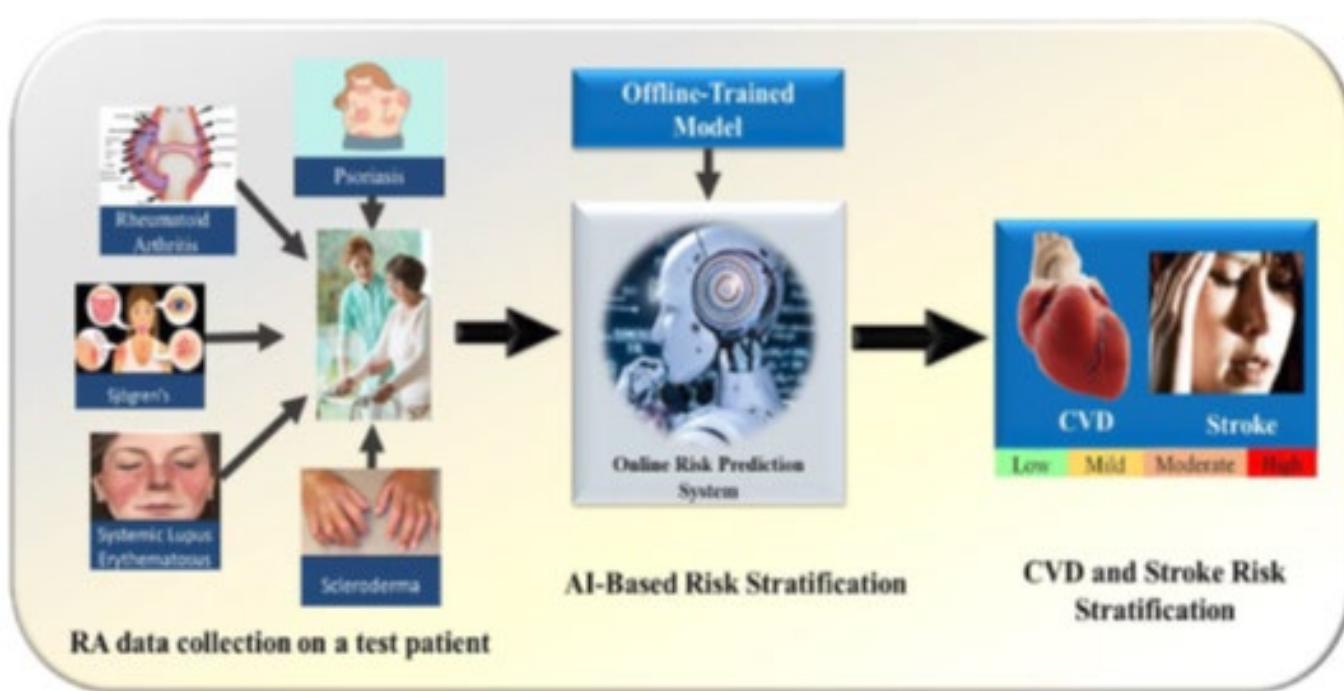


Fig. 1 Esquema de general de estratificación del riesgo de ECV/ictus en mujeres con EAS. (Original image, Courtesy AtheroPoint™ LLC, Roseville, CA, USA)

## PREDICCIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS A TRAVÉS DE LA CARACTERIZACIÓN DE REGISTROS MÉDICOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA

Nair S, Lushington GH, Purushothaman M, et al. BioTech 2025; 14:15.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja, que supone una seria carga para los pacientes a largo plazo. La clasificación y el consiguiente tratamiento de los pacientes con LES son bastante complicados debido a la heterogeneidad habitual de los casos (múltiples variaciones en la presencia de síntomas y su gravedad). Dos instrumentos de inteligencia artificial, Large language models (LLMs) y generative artificial intelligence (genAI)<sup>c</sup> pueden mitigar estas dificultades permitiendo la caracterización de los registros médicos para evaluar criterios médicos clave<sup>d</sup>. Para demostrar la caracterización basada en genAI,

los autores utilizaron los criterios de clasificación ACR (American College of Rheumatology) de LES de 1997, con el fin de definir los “prompts” (instrucciones, órdenes, comandos en informática) médicalemente relevantes. Los registros de 78 pacientes estudiados con anterioridad (45 clasificados como LES y 33 indeterminados o negativos) se perfilaron en un ordenador a través de cinco secuencias de replicación genAI. Las determinaciones de los criterios de clasificación, “Rash Discoide” y “Pleuritis”, proporcionaron una concurrencia perfecta con la clasificación clínica, mientras que algunos factores, tales como el “trastorno inmunológico” (56% exactitud) carecían de consistencia estadística. Comparado con la clasificación clínica, esta aproximación con genAI tuvo una tasa de 72% de acuerdos predictivos. Los autores concluyen que las clasificaciones mediante GenAI pueden suministrar pruebas suficientemente predictivas para ayudar a los profesionales médicos en su práctica habitual para la evaluación de los pacientes con LES, estableciendo las estrategias

para su atención. Para los criterios individuales, la exactitud se correlaciona de forma inversa con las complejidades de la determinación clínica, lo que implica que una mejoría de la genAI, para la categorización de los pacientes mediante esta inteligencia artificial, podría conseguirse con los futuros avances en la eficacia de la clasificación clínica.

### Comentarios

Este artículo es de difícil lectura en alguno de sus apartados. No obstante, mientras vamos entrando en el conocimiento general de la inteligencia artificial, podemos sacar algunas conclusiones. Se calcula que el tiempo que puede tardarse en hacer el diagnóstico de LES oscila entre 2 y 6 años y el retraso en la clasificación tiene repercusiones negativas apreciables para el paciente. En consecuencia, un instrumento que acelere el proceso de clasificación de los pacientes con sospecha de padecer LES puede mejorar el curso evolutivo de su enfermedad (Lupus Sci Med 2019;6: e000303. Rheumatol Int 2023; 43:1395).

<sup>c</sup> La inteligencia artificial generativa o IA generativa es un tipo de sistema de inteligencia artificial multimodal capaz de generar texto, imágenes u otros medios en respuesta a comandos. Los modelos de IA generativa aprenden los patrones y la estructura de sus datos de entrenamiento de entrada y luego generan nuevos datos que tienen características similares. Los sistemas de IA generativa notables incluyen ChatGPT (y su variante Microsoft Copilot), un bot conversacional creado por OpenAI usando sus modelos de lenguaje grande fundacionales GPT-3 y GPT-4 y Bard, un bot conversacional creado por Google usando Gemini. Otros modelos generativos de IA incluyen sistemas de arte de inteligencia artificial como Stable Diffusion, Midjourney y DALL-E.

<sup>d</sup> Un modelo extenso de lenguaje o LLM (siglas en inglés para Large Language Model), también llamado modelo de lenguaje de gran tamaño, modelo de lenguaje grande, gran modelo de lenguaje, modelo lingüístico grande o modelo de lenguaje a gran escala, es un modelo de lenguaje de aprendizaje profundo, que consta de una red neuronal con muchos parámetros (normalmente miles de millones o más), entrenados en grandes cantidades de texto sin etiquetar mediante aprendizaje autosupervisado o aprendizaje semisupervisado. Los LLMs surgieron alrededor de 2018 con el primer modelo GPT-1, aunque fue su sucesor, GPT-2, el que obtuvo una atención más generalizada. Esto ha cambiado el enfoque de la investigación del procesamiento del lenguaje natural alejándose del paradigma anterior de entrenar modelos supervisados especializados para tareas específicas. Algunos LLMs notables son la serie de modelos GPT de OpenAI (por ejemplo, GPT-3 y GPT-4, utilizados en ChatGPT y Microsoft Copilot), PaLM y Gemini de Google (el último de los cuales se utiliza actualmente en el chatbot del mismo nombre), o Claude de Anthropic, entre otros. [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Modelo\\_extenso\\_de\\_lenguaje&oldid=169786280](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Modelo_extenso_de_lenguaje&oldid=169786280)

**COLABORACIÓN ESPECIAL****ENFERMERÍA Y  
ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES**

Rosa María  
Piñeiro  
Albero

Agente de innovación  
ADeNfermero: Cuidados personalizados de precisión  
Founder de Cuidar.RED  
Directora del Libro-Guía de Terapias Digitales en Cuidados con Perspectiva de Género

### **Cuidados Personalizados de Precisión en la Artritis Reumatoide: Remisión, Género y Decisiones Compartidas desde la Enfermería**

#### **Resumen**

##### **Introducción:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica que afecta predominantemente a mujeres, provocando inflamación crónica de las articulaciones, dolor, discapacidad y afectación emocional<sup>1-3</sup>. Su impacto global y su complejidad clínica exigen un enfoque integral de cuidados basado en la precisión, la prevención y la humanización.

##### **Objetivo:**

Desarrollar un modelo enfermero de Cuidados Personalizados de Precisión que promueva la remisión, potencie la vacunación y los autocuidados, e integre la perspectiva de género y la toma de decisiones compartidas.

##### **Metodología:**

Revisión integrativa de literatura

científica, guías EULAR, sobre remisión y decisiones compartidas, y fuentes propias de práctica enfermera<sup>9-15</sup>. Se aplicó la taxonomía NANDA, NIC y NOC para estructurar los diagnósticos y resultados de cuidado.

##### **Resultados:**

El modelo sitúa a la enfermera gestora de casos como líder en la consecución de la remisión, combinando estrategias farmacológicas, preventivas, educativas y digitales, articuladas con enfoque de género.

##### **Conclusión:**

La enfermería innovadora, desde la práctica avanzada, transforma la remisión en un proceso alcanzable mediante acompañamiento, prevención, decisiones compartidas y uso de tecnologías centradas en la persona.

##### **Introducción**

La AR es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología multifactorial, donde la activación anómala del sistema inmunitario causa inflamación sinovial persistente y daño estructural progresi-

vo<sup>1,2</sup>. Su fisiopatología involucra células T y B, citoquinas inflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-1β) y autoanticuerpos como el factor reumatoide y los anti-CCP.<sup>3</sup>

La revisión de The Lancet,<sup>3</sup> describe la AR como una de las enfermedades inflamatorias más incapacitantes del adulto, afectando al 0,5-1% de la población mundial. La prevalencia femenina es tres veces superior, lo que refleja tanto factores hormonales como desigualdades en el acceso y en la percepción del dolor.<sup>4,5</sup>

La actualización de las recomendaciones EULAR<sup>6</sup> promueve el enfoque treat-to-target, basado en la detección temprana y el ajuste terapéutico hasta alcanzar la remisión clínica. Sin embargo, la evidencia demuestra que la farmacoterapia, sin acompañamiento educativo y emocional, no logra resultados sostenibles.<sup>7</sup>

La enfermería innovadora, como disciplina científica, debe integrar prevención, autocuidado y educación en salud con un enfoque personalizado y con perspectiva de género, situando a la persona en el centro del proceso asistencial.<sup>8-10</sup>

**Objetivos**

1. Desarrollar un modelo enfermero de cuidados personalizados de precisión para la AR.
2. Implementar estrategias de prevención, vacunación y autocuidado integral.
3. Integrar el rol de la enfermera gestora de casos en la remisión clínica.
4. Incorporar la perspectiva de género y las decisiones compartidas como ejes del cuidado.

**Metodología**

Se realizó una revisión integrativa de fuentes primarias y secundarias entre 2010 y 2025, incluyendo revisiones sistemáticas, guías clínicas y experiencias vivenciales de práctica avanzada en reumatología desde la Sociedad Española de Reumatología.<sup>11</sup> Se priorizaron artículos sobre intervenciones enfermeras, autocuidado y perspectiva de género.

Asimismo, se revisaron los trabajos<sup>12-16</sup> sobre cuidados personalizados y terapias digitales, que destacan la coordinación enfermera en la remisión y las decisiones compartidas.

Se aplicaron las taxonomías NANDA, NIC y NOC<sup>9</sup> para operacionalizar la evidencia científica en diagnósticos y resultados de enfermería.

**Marco teórico:** hacia la remisión desde el cuidado de precisión

Los avances en la comprensión inmunológica de la AR<sup>1,2</sup> y en las terapias biológicas<sup>6,7</sup> han cambiado su pronóstico. Sin embargo, la enfermedad sigue condicionando fatiga, limitación funcional, depresión y alteración de la imagen corporal.

El concepto de cuidados personalizados de precisión propuesto<sup>13,14</sup> busca adaptar las intervenciones a las necesidades biológicas, sociales y emocionales de cada persona.

Desde la enfermería, esto implica un abordaje integral que considere:

- La fisiopatología y las comorbilidades,
- El entorno familiar y social,<sup>16</sup>
- La equidad de género,<sup>16</sup>
- y la experiencia vivida del paciente.<sup>11</sup>

La práctica enfermera avanza así desde la mera ejecución técnica hacia la corresponsabilidad terapéutica.

**Diagnósticos e intervenciones enfermeras**

La sistematización mediante NANDA, NIC y NOC<sup>9,10</sup> permite planificar cuidados basados en evidencia. Los principales diagnósticos en AR incluyen:

**Dolor crónico (00133):**

Derivado de la inflamación articular persistente.

NIC: manejo del dolor, relajación, TENS, termoterapia.

NOC: control del dolor, movilidad articular mejorada.

**Riesgo de infección (00004):**

Asociado a la inmunosupresión farmacológica.

NIC: actualización vacunal, educación sanitaria.

NOC: reducción de infecciones prevenibles.<sup>8</sup>

**Fatiga (00093):**

Síntoma multifactorial.

NIC: plan de conservación de energía, apoyo emocional.

NOC: tolerancia aumentada a la actividad.<sup>10</sup>

**Gestión ineficaz de la salud (00078):**

Falta de adherencia terapéutica.

NIC: educación digital, acompañamiento por enfermera gestora de casos.

NOC: autocontrol mejorado.<sup>12,16</sup>

**Disfunción sexual (00166):**

Por dolor, rigidez y alteración de la imagen corporal.

NIC: educación sexual, apoyo psicológico.

NOC: satisfacción sexual mejorada.<sup>15</sup>

La remisión: una meta clínica y humana

La remisión es el objetivo central en la AR moderna.<sup>3,6</sup> Se define por baja o nula actividad inflamatoria, pero también por bienestar percibido y funcionalidad. La literatura demuestra que la remisión temprana y mantenida previene la discapacidad.<sup>7,11</sup>

Las consultas de enfermería son claves para alcanzar la remisión: permiten monitorizar síntomas, educar sobre la adherencia y promover decisiones compartidas.

La enfermera gestora de casos coordina citas, revisa efectos adversos, ajusta planes de autocuidado y garantiza la continuidad entre niveles asistenciales. Esta figura mejora la adherencia, reduce costes y aumenta la satisfacción del paciente.<sup>12,13</sup>

**Vacunación y prevención**

Las personas con AR presentan un riesgo elevado de infecciones debido a la inmunosupresión. La OMS<sup>8</sup> y las guías EULAR<sup>6</sup> recomiendan inmunizaciones sistemáticas frente a gripe, neumococo y herpes zóster.

La enfermería desempeña un papel esencial en la valoración del estado vacunal, la coordinación de la administración y la educación sanitaria. Además, la digitalización de registros a través de redes como impulsar Cuidar.RED<sup>12</sup> mejora la trazabilidad y seguridad de las vacunaciones.

**Alimentación antiinflamatoria y autocuidado**

La dieta mediterránea, rica en omega-3, frutas, verduras y antioxidantes, modula la inflamación y reduce la rigidez articular.<sup>10</sup>

La enfermería debe ofrecer educación alimentaria adaptada, controlando el peso, los efectos secundarios de fármacos (corticoides, metotrexato) y la suplementación con vitamina D y calcio.

El enfoque nutricional no se limi-

ta a recomendaciones generales: forma parte del plan de precisión, ajustado a la actividad física, el sueño y las comorbilidades.<sup>13</sup>

#### Sueño, fatiga y salud mental

El sueño insuficiente aumenta la actividad inflamatoria y empeora la fatiga.<sup>2</sup>

Las intervenciones enfermeras deben incluir evaluación del descanso, higiene del sueño y técnicas de relajación.

Los programas de mindfulness y terapia cognitivo-conductual adaptados a dolor crónico mejoran la calidad de vida y la adherencia terapéutica.<sup>15</sup>

La enfermería también debe detectar signos de depresión o ansiedad, frecuentes en mujeres con AR, e integrar el apoyo psicológico en los planes de cuidado.<sup>4,16</sup>

#### Sexualidad, cuerpo y género

La sexualidad en AR es una dimensión frecuentemente ignorada. El dolor, la rigidez y los estereotipos de género generan tabú y culpa.

La enfermería debe incorporar la sexualidad en la valoración integral, creando espacios de conversación y ofreciendo soluciones prácticas.

El abordaje con perspectiva de género permite comprender que muchas mujeres priorizan el cuidado de otros sobre su propio bienestar, retrasando la atención o el descanso.<sup>4,5</sup>

El Libro-Guía de Terapias Digitales en Cuidados con Perspectiva de Género<sup>16</sup> defiende este cambio cultural y científico: visibilizar las diferencias para humanizar el cuidado.

#### Decisiones compartidas:

#### la alianza enfermera-paciente

El modelo de decisiones compartidas fomenta una relación horizontal entre profesionales y pacientes. La enfermera traduce información técnica en lenguaje accesible, facilita la deliberación y documenta preferencias.<sup>16</sup>

Las herramientas digitales, vídeos educativos y aplicaciones de seguimiento fortalecen este proceso, aumentando la adherencia y la confianza.<sup>12,16</sup>

Esta práctica se alinea con la ética del cuidado: respeto por la autonomía, corresponsabilidad y equidad.

#### Innovación digital y Cuidar.RED

Cuidar.RED representa la fusión entre innovación tecnológica y ciencia ciudadana.

Permite recopilar datos clínicos y emocionales, anticipar brotes y evaluar la efectividad de intervenciones enfermeras.<sup>12</sup>

El uso responsable de la tecnología exige garantizar la privacidad y evitar la brecha digital de género. La alfabetización tecnológica es parte del cuidado y de la equidad sanitaria.<sup>16</sup>

#### **Discusión**

El tratamiento de la AR ha avanzado hacia un modelo centrado en la remisión y la calidad de vida.<sup>3,6</sup> Sin embargo, los factores psicosociales, la fatiga y el género siguen siendo determinantes del pronóstico.

La enfermería innovadora aporta un valor diferencial: acompaña, educa, coordina y lidera grupos con asociaciones de pacientes, además de formar parte como asesores en la Liga Reumática Española (LIRE).

La incorporación del enfoque de género y la digitalización no son accesorios, sino estrategias de calidad asistencial y sostenibilidad, para la mejor calidad de vida de los pacientes con AR con enfermería innovadora.

El liderazgo enfermero descrito<sup>12,13</sup> demuestra que las enfermeras de práctica avanzada son agentes de innovación y ciencia aplicada al bienestar.

#### **Conclusiones**

- La remisión en la AR es posible cuando la enfermería lidera la coordinación clínica, preventiva y emocional.

- La vacunación, la nutrición, el sueño y la sexualidad son pilares del cuidado de precisión.
- Las decisiones compartidas empoderan al paciente y mejoran la adherencia.
- La perspectiva de género corrige desigualdades históricas y optimiza resultados.
- La innovación digital amplifica el alcance del cuidado y promueve ciencia ciudadana.

La enfermería innovadora actual, no solo cuida: transforma la vida de las personas con artritis reumatoide hacia la remisión y la autonomía plena.

#### **Propuesta de valor e impacto social**

La presente propuesta de cuidados personalizados de precisión en artritis reumatoide aporta un cambio sustancial en el paradigma asistencial. Más allá de la gestión clínica tradicional, este modelo sitúa el cuidado como eje transformador de la salud, integrando innovación, evidencia y humanidad.

La primera propuesta de valor radica en redefinir la remisión como un estado integral que combina bienestar físico, emocional y social. Alcanzar la remisión no solo implica controlar la inflamación, sino restaurar la capacidad de decisión, autonomía y participación activa del paciente en su vida cotidiana. Este enfoque, liderado por enfermería, une la precisión biosanitaria con la personalización humana.

La segunda propuesta de valor se fundamenta en la incorporación real de la perspectiva de género como herramienta de innovación sanitaria. La desigualdad en el diagnóstico, la adherencia o la percepción del dolor se aborda desde la raíz, adaptando los cuidados a las experiencias diferenciadas de mujeres y hombres. Esta mirada transversal convierte la equidad en una forma avanzada de calidad asistencial.

La tercera propuesta de valor se materializa en la conexión entre enfermería, tecnología y ciudadanía a través de Cuidar.RED, que actúa como red de ciencia ciudadana y espacio de innovación compartida. Este ecosistema genera conocimiento aplicado, impulsa la alfabetización digital y favorece la sostenibilidad del sistema de salud al promover corresponsabilidad y participación.

En conjunto, este artículo consolida la enfermería de práctica avanzada como motor de innovación, equidad y eficiencia, y proyecta un modelo de cuidado exportable que integra precisión científica y humanismo.

Es, en esencia, una propuesta de remisión con rostro humano, donde cada dato clínico tiene un nombre, una historia y una decisión compartida.

## Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2018.
2. Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 46(2), 183–196.
3. Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038.
4. Kvien, T. K., et al. (2020). Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685–686.
5. Myasoedova, E., et al. (2010). Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? *Arthritis & Rheumatism*, 62(6), 1576–1582.
6. Van der Heijde, D., et al. (2013). 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(3), 482–490.
7. Burmester, G. R., & Pope, J. E. (2017). Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 389(10086), 2338–2348.
8. World Health Organization (WHO). (2020). Global Report on Chronic Diseases. WHO.
9. Carpenito, L. J. (2019). Diagnósticos de Enfermería: Aplicación a la práctica clínica. Elsevier.
10. Silva, M. J. P. (2018). Cuidado integral al paciente crónico: Una visión interdisciplinaria. McGraw-Hill Education.
11. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Actualización. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2025.
12. Piñeiro Albero, R. M. (2024). Enfermeras Investigadoras como Agentes de Innovación en las Terapias Digitales en Cuidados. *Nure Investigación*, 21(133), 1–3. <https://doi.org/10.58722/nure.v21i133.2575>
13. Piñeiro Albero, R. M., Roldán Valcárcel, M. D., & Quintana Martínez de Ilarduya, A. (2024). Cuidados Personalizados de Precisión en Enfermedades Autoinmunes. *Cuadernos de Autoinmunidad*, 17(2), 61–69.
14. Piñeiro Albero, R. M., Roldán Valcárcel, M. D., & Quintana Martínez de Ilarduya, A. (2024). Cuidados de Enfermería en el Síndrome Antifosfolípido. *Cuadernos de Inmunidad*, 17(1), 13–18.
15. J. P., López, M., García, C., & Ruiz, D. (2022). Intervenciones de enfermería en la mejora del autocuidado en enfermedades crónicas. *Revista de Enfermería Clínica*, 12(3), 45–53.
16. Piñeiro Albero, R. M. (2024). Libro-Guía de Terapias Digitales en Cuidados con Perspectiva de Género. ADeNfermero.

## 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:

## 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](http://aadea.es)