

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES:

Agonistas del Receptor de Glp-1 para el tratamiento de la Inflamación Crónica de Bajo Grado

Enfermedad Intersticial Pulmonar en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: lecciones aprendidas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

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, Sarcoidosis, Digestivo, Síndrome Antifosfolípido, Vasculitis e Inhibidores de los Puntos De Control Inmunitarios en Enfermedades Autoinmunes, Radiología en Enfermedades Autoinmunes y Pediatría.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Agonistas del Receptor de Glp-1 para el tratamiento de la Inflamación Crónica de Bajo Grado**
Prof. Dr. Santiago Durán García

- 17 Enfermedad Intersticial Pulmonar en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: lecciones aprendidas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática**
José Antonio Rodríguez Portal

LITERATURA COMENTADA

- 21 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 24 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 27 Síndrome Antifosfolipídico**
José Luis Rodríguez García
- 31 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno

- 33 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina

- 35 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno

- 37 Dermatología**
Manuel Sánchez Díaz
Salvador Arias Santiago

- 40 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 42 Farmacia Hospitalaria**
Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda
Nuria Monteagudo Martínez

- 46 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 49 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

- 51 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes**
Enrique de Ramón Garrido

- 54 Nefrología**
Ana Ávila Bernabéu
Adoración Martín Gómez
María del Mar Castilla Castellano

- 57 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 60 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Isabel Sánchez Berná
Nuria Navarrete Navarrete

- 62 Digestivo**
Javier García Verdejo
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa

- 63 Sarcoidosis**
Agustín Colodro Ruiz

- 68 Inflamación Ocular**
Ana Palma Martí
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Carmen Alba Linero

- 69 Genética**
Vera Fuentes Moreno
Lourdes Ortiz Fernández

- 70 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 72 Inhibidores de los Puntos de Control Inmunitarios en Enfermedades Autoinmunes**
Norberto Ortego Centeno

- 75 Radiología en Enfermedades Autoinmunes**
Carmen Pérez Valencia

- 76 Pediatría**
María José Lirola Cruz
Marisol Camacho Lovillo

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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 19, Volumen 1. Marzo de 2026



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, Salvador Arias Santiago, Ana Ávila Bernabéu, María del Mar Ayala Gutiérrez, María del Mar Ayala Gutiérrez, Joaquín Borrás Blasco, Cristina Borrachero Garro, José Luis Callejas Rubio, Marta Cano Cabrera, María del Mar Castilla Castellano, Agustín Colodro Ruiz, Silvia Cornejo Uixeda, Santiago Durán García, Vera Fuentes Moreno, Marta García Morales, Francisco José García Hernández, Javier García Verdejo, Juan González Moreno, Rocío González León, Javier de la Hera Fernández, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Ignacio Martín Suárez, Adoración Martín Gómez, María del Pilar Martínez Tirado, Nuria Monteagudo Martínez, Manuela Moreno Higuera, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Lourdes Ortiz Fernández, Ana Palma Martí, Carmen Pérez Valencia, Enrique de Ramón Garrido, Enrique de Ramón Garrido, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Antonio Rodríguez Portal, José Luis Rodríguez García, Manuel Sánchez Díaz, Julio Sánchez Román, Isabel Sánchez Berná, Manuel Tenorio Martín, Mónica Zamora Pasadas y Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

Imagen de portada: Freepic (generada con iA)

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMO SEXTO NÚMERO

Estimados amigos:

Hacemos llegar a vuestras pantallas un nuevo número de Cuadernos, que viene cargado de novedades:

En primer lugar, hay que comentar que contamos con dos excelentes artículos de fondo. El primero de ellos, escrito por el Dr. Santiago Durán García, académico de número de endocrinología de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, está dedicado a un tema tan interesante como novedoso: el uso de los agonistas del receptor de GLP 1 en el tratamiento de la inflamación de bajo grado, un problema en absoluto ajeno a las enfermedades autoinmunes sistémicas. El segundo, escrito por el Dr. José Antonio Rodríguez Portal, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, también de Sevilla, trata de otro tema interesantísimo: el de la enfermedad intersticial pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas, y lo hace desde el punto de vista de un profesional con una dilatada experiencia en el tema, lo que se traduce en el artículo comentado.

Otras novedades del presente número de Cuadernos son la incorporación de nuevos comentaristas a nuestra revista: nuestro compañero, el Dr. Agustín Colodro, del Hospital Universitario de Jaén, se hará cargo de revisar los artículos referentes a la sarcoidosis; y los doctores Manuel Sánchez Díaz y Salvador Arias Santiago, del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, los de dermatología. Les damos la bienvenida al tiempo que agradecemos la tarea desarrollada previamente en estos mismos menesteres a los doctores Carlos Romero, Ricardo Ruiz y David Moyano.

Además, se ha colado una colaboradora especial en el comentario de dos artículos sobre un aspecto interesantísimo: el manejo de la inmunosupresión basal en pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes que se someten a terapia con inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Me refiero a la IA (NotebookLM), a la que le pedí que me resumiera y fusionara las guías de práctica clínica de la Asociación Canadiense de Reumatología. Debo decir que me sorprendió con el trabajo realizado. Está claro que todo está cambiando.

Esperemos que este número sea de vuestro agrado.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Prof. Dr.
D. Santiago
Durán García

Académico de Numero de Endocrinología.
Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.
Director de la Catedra de Diabetología. Fundación RAMSE. Sevilla.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO

¿QUÉ ENTENDEMOS POR INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO?

En los últimos años, la *inflamación crónica de bajo grado* ha emergido como uno de los factores clave en el desarrollo de una serie de enfermedades crónicas. A menudo ignorada o subestimada por quienes no están familiarizados con los mecanismos biológicos, la *inflamación crónica de bajo grado* es un proceso complejo y silencioso que, a lo largo del tiempo, puede dañar profundamente los tejidos y sistemas del cuerpo humano. Este tipo de inflamación es una respuesta inmunológica que se activa de forma persistente y que, si no se controla adecuadamente, puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad hepática metabólica, cáncer o Alzheimer, entre otras.

Para comprender la *inflamación crónica de bajo grado*, primero debemos entender qué es la inflamación en términos generales. La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico ante una lesión o una infección. Es un proceso agudo que implica la activación de una serie de moléculas y células del sistema inmune, que trabajan para proteger al organismo y promover la reparación de los tejidos afectados. Sin embargo, cuando este proceso se vuelve persistente o inapropiado, puede convertirse en un problema.

La *inflamación crónica de bajo grado* se caracteriza por una activación prolongada del sistema inmunológico, incluso en ausencia de una infección o lesión evidente. A diferencia de la inflamación aguda,

que es temporal y está destinada a sanar una lesión o infección, la inflamación crónica de bajo grado es sutil y no siempre es detectable a simple vista. Este tipo de inflamación puede durar años sin causar dolor o síntomas evidentes, lo que hace que sea particularmente peligrosa, ya que pasa desapercibida hasta que ya ha causado un daño significativo.

Evidencia reciente, tanto experimental como clínica, sugiere que el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular podrían ser la consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico. Este cuadro de inflamación sistémica posee diferencias importantes con respecto a una respuesta inflamatoria clásica (Tabla 1). De manera específica, la inflamación sistémica es caracterizada por una elevación en los niveles circulantes de proteínas de fase aguda y citocinas con actividad inflamatoria, tales como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1 β , 6 y 17, así como aumento en la infiltración de células inmunes como macrófagos y linfocitos T en tejidos insulino-dependientes. Además, múltiples líneas de evidencia concuerdan en que la inflamación sistémica no induce lesión en el tejido inmunológicamente infiltrado, rasgo distintivo por el que se ha acuñado el término de **inflamación sistémica de grado bajo**. En otras palabras, durante un cuadro de inflamación sistémica de grado bajo el tejido exhibe niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas y, al mismo tiempo, no muestra alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias. Por otro lado, debido a su estrecha relación con el desarrollo de disfunciones cardiometabólicas en el paciente con obesidad, la *inflamación sistémica de grado bajo* ha recibido recientemente el nombre de *metainflamación* o *inflamación metabólica*.

Figura 1. Principales diferencias entre la inflamación clásica y la inflamación sistémica de grado bajo ¹

	Inflamación clásica	Inflamación sistémica de grado bajo
Duración	Aguda, subaguda	Crónica
Ubicación	Localizada	Sistémica, tejidos insulino-dependientes
Infiltrado celular	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, macrófagos	Macrófagos, linfocitos T
Citocinas y factores solubles	TNF- α , IL-1 β , IL-6, ERO	TNF- α , IL-6, proteína C reactiva, ERO
Activadores	PAMP y DAMP	DAMP metabólicos
Lesión tisular	Presente	Ausente
Patologías relacionadas	Colitis, peritonitis, SRIS, etc	Dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica

DAMP: patrones moleculares asociados a daño; ERO: especies reactivas del oxígeno; NK: células asesinas naturales; IL: interleucina; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF: factor de necrosis tumoral.

En situaciones de inflamación crónica, las células del sistema inmunológico, como los macrófagos y las células T, se activan de forma constante. Esto genera una cascada de señales que lleva a la liberación continua de mediadores inflamatorios. A medida que esta inflamación persiste, puede alterar la función de los tejidos y órganos circundantes, lo que resulta en daño celular y alteraciones metabólicas.

En esta revisión presentamos la evidencia clínica y experimental más reciente en torno al papel de la inflamación del tejido adiposo como detonante de la metainflamación. Además, revisamos a nivel molecular los mecanismos de polarización inflamatoria de macrófagos invasores del tejido adiposo y el endotelio vascular, a través de la activación de receptores tipo Toll por patrones moleculares asociados a daño metabólico, tales como proteínas glucosiladas y

lipoproteínas oxidadas. Por último, **revisamos los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación sistémica en el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y esteatosis hepática metabólica.**

La **inflamación crónica de bajo grado** no tiene una sola etiología, sino que es el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Algunas de las principales causas incluyen:

Obesidad: El exceso de grasa corporal, especialmente la acumulada en la zona abdominal, es uno de los principales factores que contribuye a la inflamación crónica. El tejido adiposo visceral no solo almacena grasa, sino que también libera citoquinas inflamatorias que favorecen un estado de *inflamación de bajo grado*.

Inflamación del tejido adiposo visceral: el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo (figura 1). ¹

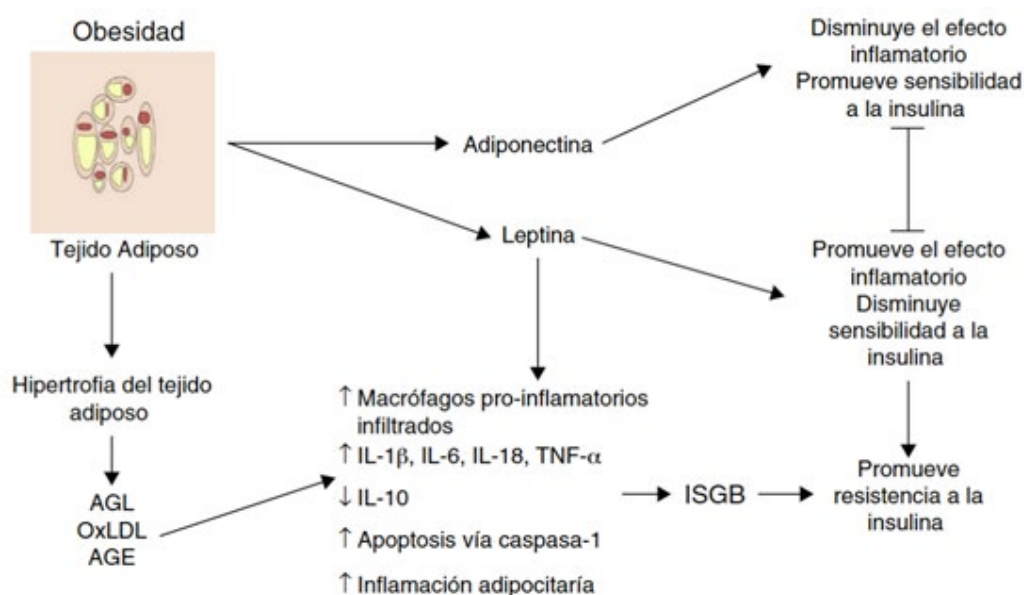


Figura 1. La inflamación del tejido adiposo visceral es una señal detonante en el inicio y la propagación de la inflamación sistémica de grado bajo. AGE: productos terminales de glucosilación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; IL: interleucina; ISGB: inflamación sistémica de grado bajo; oxLDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; TNF: factor de necrosis tumoral;

Como consecuencia del desequilibrio entre consumo y gasto energético, los adipocitos tienden a acumular grandes cantidades de ácidos grasos en su interior, lo cual conduce a procesos expansivos del tejido adiposo blanco como la hiperplasia y la hipertrofia adipocitaria (aumento en número y tamaño, respectivamente). La gran cantidad de ácidos grasos almacenados es capaz de exacerbar procesos oxidativos como la lipoperoxidación, consistente en la oxidación de moléculas lipídicas en el interior del adipocito. La lipoperoxidación que ocurre durante la hiperplasia/ hipertrofia adipocitaria da lugar a un escenario de estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento considerable en los niveles de especies reactivas del oxígeno y de nitrógeno, tales como el ion superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico (ON) respectivamente. Como consecuencia de este estallido oxidativo, numerosas células inmunológicas son reclutadas desde la periferia hacia el tejido adiposo, iniciando un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por elevación en los niveles de $TNF-\alpha$ y leptina, así como disminución en IL-10 y adiponectina. Por otro lado, bajo condiciones de estrés como la hipoxia y la hiperoxidación de ácidos grasos, los adipocitos muestran alteraciones funcionales caracterizadas por un marcado estrés reticular asociado a procesos de plegamiento incorrecto de proteínas y autofagia, lo cual es capaz de desencadenar apoptosis en estas células. *Aunado a los eventos celulares descritos, este proceso apoptótico converge en un punto medular en el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo, la inflamación del tejido adiposo blanco.*

Dieta poco saludable: Dietas altas en grasas saturadas, azúcares refinados y alimentos procesados pueden inducir un estado inflamatorio. La ingesta excesiva de estos alimentos promueve la liberación de citoquinas inflamatorias y altera el equilibrio de la microbiota, lo que también puede contribuir a la inflamación crónica.

Estrés crónico: El estrés psicológico prolongado activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), lo que incrementa la producción de cortisol, hormona relacionada con la respuesta al estrés. El cortisol, en niveles elevados y sostenidos, puede contribuir a la inflamación al alterar la función del sistema inmune.

Sedentarismo: La falta de actividad física regular está asociada con un aumento de la inflamación. El ejercicio moderado y regular tiene efectos antiinflamatorios, mientras que la inactividad puede inducir un estado inflamatorio crónico.

Contaminación ambiental: La exposición a contaminantes del aire y del agua, como partículas finas, microplásticos, productos químicos industriales (disruptores hormonales) y metales pesados, ha demostrado tener un impacto negativo sobre el sistema inmunológico, favoreciendo la inflamación crónica.

¿CUÁLES SON SUS CONSECUENCIAS?

La inflamación crónica de bajo grado tiene efectos devastadores a largo plazo, afectando a diversos sistemas del cuerpo humano. A continuación, se presentan algunas de las patologías más asociadas con este tipo de inflamación:

Enfermedades cardiovasculares: La inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo de la aterosclerosis. La inflamación aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que facilita la acumulación de colesterol y otras sustancias, promoviendo la formación de placas y el estrechamiento de las arterias. Dislipidemia, aterogénesis e inflamación sistémica de grado bajo como camino necesario a la enfermedad cardiovascular. Un número creciente de evidencias ha sugerido recientemente que la aterogénesis podría ser la consecuencia de un proceso metainflamatorio de afectación vascular, en el cual la formación de una placa de ateroma que obstruye parcial o totalmente la luz arterial, llevando a eventos como el infarto de miocardio, la enfermedad vascular cerebral o la muerte súbita. Junto con la inflamación sistémica de grado bajo, la dislipidemia ha sido identificada como un factor decisivo en la aterogénesis y en los riesgos vasculares que esta implica. En la placa naciente, las LDL oxidadas (oxLDL) se unen a receptores que se encuentran en la superficie de macrófagos, tales como CD36, TLR-4, el receptor de productos terminales de glucosilación avanzada (RAGE, de receptor for advanced glycation end-products) y el receptor del péptido formilado 2 (FPR2, de formyl-peptide receptor 2). Esta interacción induce en el macrófago la liberación de ERO, las mismas que activan el inflammasoma NLRP3 (de nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family of proteins), un complejo de proteínas con actividad inflamatoria y apoptótica en respuesta a PAMP y DAMP. En el mismo sentido, se ha observado que los AGL son capaces de inducir directamente liberación de agentes inflamatorios ($TNF-\alpha$ e IL- 1β) y oxidantes (ON) en la célula endotelial al inducir desacoplamiento mitocondrial independiente del inflammasoma. Esta cascada de eventos inflamatorios lleva al endotelio vascular a la liberación de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1, de intracelular adhesión molecule 1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1, de vascular cell adhesión molecule 1), las mismas que favorecen el direccionamiento de nuevos macrófagos de la periferia hacia el endotelio y subendotelio vascular. Debido a la captación de LDL, los macrófagos invasores del espacio subendotelial se transforman en células espumosas, evento que junto con la migración de células musculares con alta capacidad de expresar $TNF-\alpha$, IFN- γ , IL- 1β , e IL-6, es fundamental en el engrosamiento de la placa aterosclerótica y

el aumento del riesgo cardiovascular del paciente. Por otro lado, no solo las oxLDL contribuyen a la aterosclerosis, numerosos lípidos y fosfolípidos oxidados han sido identificados en las placas ateroscleróticas, entre los cuales destacan el factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés, de platelet activating factor), los fosfolípidos oxidados y la lisofosfatidilcolina, que por sí mismos son capaces de inducir la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6, TLR-2, TLR-4 y NF- κ B en macrófagos, y de MCP-1 y VCAM en células endoteliales. Además, otras moléculas como la PCR pueden depositarse en la íntima arterial y reclutar a través de receptores de baja afinidad para IgG monocitos-macrófagos periféricos con actividad inflamatoria. En el mismo sentido, diversos estudios sugieren que la IL-6 podría desempeñar un papel importante como reguladora de la lipemia, ya que el bloqueo en la función de este mediador inflamatorio por medio de tocilizumab mejora la relación entre el colesterol total y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Con base en toda esta evidencia, actualmente se considera a la alteración lipídica como una inductora fundamental de metainflamación en la aterogénesis, ya que: 1) las LDL y oxLDL son estímulos netamente inflamatorios, 2) la aterosclerosis no se desarrolla en modelos animales o en pacientes en donde no existe un nivel significativo de estas moléculas, y 3) múltiples moléculas netamente inflamatorias como PCR e IL-6 pueden regular el proceso ateroesclerótico. En esta aparente relación *dislipidemia –inflamación sistémica de grado bajo– aterogénesis*, uno de los temas de mayor interés es el valor pronóstico de los anticuerpos anti-oxLDL en la aterosclerosis, ya que pacientes con enfermedad coronaria muestran disminución en los anticuerpos anti-oxLDL asociada con mayor severidad del síndrome isquémico agudo. De forma complementaria, la infusión de anticuerpos anti-oxLDL disminuye la aterogénesis en ratones susceptibles al desarrollo de ateroescrosis. Sin embargo, es necesario incluir la determinación del título de estos anticuerpos en cohortes prospectivas de pacientes para conocer su verdadero valor pronóstico y comprender con mayor profundidad el papel de la respuesta inmune en la aterogénesis.

Diabetes tipo 2: La inflamación crónica de bajo grado está estrechamente vinculada a la resistencia a la insulina, un rasgo característico de la diabetes tipo 2. La inflamación reduce la capacidad de las células diana para responder a la insulina, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de etiología multifactorial caracterizada por hiperglucemia crónica asociada con resistencia a la insulina y una respuesta compensatoria inadecuada en la secreción de esta hormona. Numerosos estudios indican que la fisiopatología de esta enfermedad está íntimamente relacionada con el proceso inflamatorio sistémico, el mismo que podría estar activo antes de que se

desarrollen las alteraciones metabólicas detectables clínicamente (Figura 2)¹. Inclusive, los hijos de personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan elevación de marcadores inflamatorios mucho antes de que presenten alteración de la glucemia.

En la diabetes mellitus tipo 2 la inflamación del islote pancreático juega un papel primordial. El proceso inflamatorio en la célula β -pancreática es mediado por dos vías: 1) la activación de TLR-2 y TLR-4 por DAMP metabólicos como los AGE, y 2) el ensamblaje del inflamosoma NLRP3. El resultado de este proceso es la insulitis caracterizada por una liberación continua de IL-6, IL-8, TNF- α y MCP 1, activación de macrófagos insulares y reclutamiento de nuevos monocitos-macrófagos periféricos. Otras moléculas como la IL-12, IL-17 y la NADPH oxidasa-1 tienen también un papel importante en la inflamación de los islotes. En la insulitis, la célula β -pancreática es la más susceptible a los efectos de IL-1 β , ya que expresa mayores niveles del receptor de esta citocina inflamatoria (IL-1 β). Como se publicó en 2012, el bloqueo de los efectos de IL-1 β con el anticuerpo monoclonal Gevokizumab resultó en mejoría en la secreción del péptido C, disminuyendo los niveles de hemoglobina glucosilada y citocinas inflamatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El inicio de la diabetes tipo 2 ocurre cuando las células β pancreáticas no logran adaptarse al aumento de la demanda de insulina causado por la resistencia a la insulina. Estudios morfológicos y de intervención terapéutica han descubierto un proceso inflamatorio en islotes de pacientes con diabetes tipo 2, caracterizado por la presencia de citocinas, células inmunitarias, apoptosis β células, depósitos amiloides y fibrosis. Esto se debe a una activación patológica del sistema inmunitario innato por el estrés metabólico y está regulado por la señalización de la interleucina (IL)-1. Este novedoso anticuerpo neutralizante de IL-1 β mejoró la glucemia, posiblemente mediante la restauración de la producción y acción de insulina, y redujo la inflamación en pacientes con diabetes tipo 2.²

La primera y única terapia biológica aprobada por la FDA para el tratamiento de la DM1 es el Teplizumab, que demostró ser efectivo y seguro para evitar la progresión de diabetes desde estadio 2 a estadio 3 en menores de 18 años. Recientemente se han publicado los resultados de otro ensayo clínico con Teplizumab en estadio 3, mostrando beneficios en el mantenimiento de los niveles de péptido C y en menores requerimientos de insulina en un seguimiento a 18 meses. La Comisión Europea ha aprobado Teizeild (teplizumab) para retrasar la aparición del estadio 3 de la diabetes tipo 1 en pacientes adultos y pediátricos, de ocho años o más, en estadio 2. Esta decisión se produce tras la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos. Este

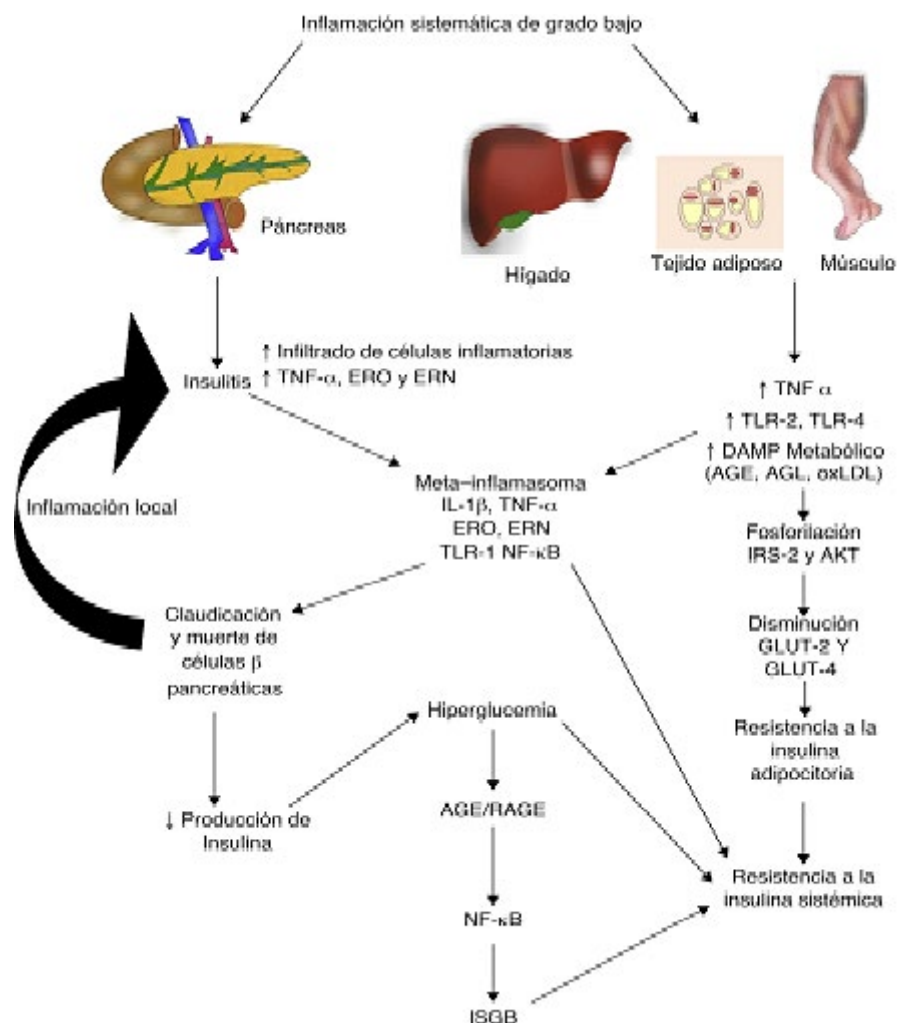


Figura 1. La inflamación del tejido adiposo visceral es una señal detonante en el inicio y la propagación de la inflamación sistémica de grado bajo. AGE: productos terminales de glucosilación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; IL: interleucina; ISGB: inflamación sistémica de grado bajo; oxLDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; TNF: factor de necrosis tumoral;

medicamento es la primera terapia modificadora de la enfermedad para la DT1 aprobada en la UE, lo que marca un hito significativo en el tratamiento de esta enfermedad autoinmune progresiva. La aprobación se basa en los resultados positivos del estudio TN-10 de fase 2 que mostró que el tratamiento retrasó la aparición del estadio 3 de la DM1 una mediana de dos años en comparación con placebo, en adultos y niños de ocho años o más con DM1 en estadio 2.³

Durante la inflamación sistémica de grado bajo, el tejido adiposo, hepático y muscular sufre infiltración de macrófagos inflamatorios productores de TNF-α, citocina que interfiere directamente con la capacidad de estos tejidos de responder a la insulina. En condiciones normales, la insulina se une a su receptor localizado en la superficie de adipocitos, hepatocitos y miocitos, iniciando una cascada de señalización intracelular mediada por el sustrato del receptor de insulina (IRS, de insulin receptor substrate), el mismo que activa AKT y finalmente

induce la movilización de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-2 y 4) para la incorporación de este azúcar al interior de la célula. En presencia de TNF-α, la activación de la vía de señalización IRS-AKT-GLUT es inhibida por la acción de vías intracelulares que responden a TNF-α como ERK/JNK, PTP1B y NF-κB, las mismas que compiten o inhiben directamente la fosforilación de IRS-2, AKT, GLUT-2 y 4. En síntesis, este escenario inflamatorio conduce a un estado de hiperglucemia y posteriormente uno compensatorio de hiperinsulinemia, seguido por la claudicación y apoptosis de la célula β-pancreática, insulinitis, disminución en los niveles de insulina y el establecimiento de la diabetes mellitus tipo 2. Como mencionamos anteriormente, la hiperglucemia conlleva per se a un estado de inflamación sistémica caracterizado por activación de macrófagos infiltradores de tejido y, de manera concomitante, elevación de citocinas inflamatorias, eventos que permiten la perpetuación de la inflamación sistémica

de grado bajo y sus consecuencias a nivel metabólico. El Prof. José Caro afirmaba, de forma provocativa, que la diabetes tipo 2 era una “enfermedad muscular”, en la época que ejercía como director de Investigación de Eli Lilly.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO RESULTADO DE MECANISMOS INFLAMATORIOS

Como entidad clínica, la hipertensión arterial sistémica se manifiesta entre los 20 y 50 años, con prevalencias hasta del 75% en edades avanzadas. La hipertensión arterial sistémica está estrechamente relacionada con padecimientos tales como: la enfermedad vascular cerebral, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la insuficiencia renal.

Existen diferentes mecanismos moleculares que convergen en el desarrollo del fenotipo clínico de hipertensión arterial sistémica en los cuales la inflamación parece desempeñar un papel central en el engrosamiento de las capas de la íntima y media, así como en la rigidez de las arterias y de manera muy importante en la disfunción endotelial. Cambios en el perfil de expresión del endotelio vascular se han relacionado con mayor adherencia y aterogenicidad. Estos cambios incluyen la secreción de moléculas como selectina endotelial soluble, trombosmodulina, VCAM-1, ICAM-1 y factor de von Willebrand y se dan como consecuencia del estímulo de diversos DAMP metabólicos como los FFA, especialmente los ácidos grasos insaturados. Estas moléculas tienen un efecto negativo en la función endotelial al activar NF- κ B e IL-6 y promover la producción de ERO. Una de las moléculas inflamatorias mayormente implicadas en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica ha sido la PCR. En un estudio que incluyó a 320 pacientes no diabéticos, con reciente diagnóstico de hipertensión en quienes se determinó el nivel de PCR, RAGE soluble (sRAGE) y dimetilarginina asimétrica, se observó que los niveles más altos de sRAGE correlacionaban con mayor índice de masa corporal, mayor grado de hipertensión y mayores niveles de PCR. La PCR disminuye la producción de ON por su acción sobre la sintasa de ON endotelial (eNOS) e induce mayor expresión de receptores tipo 1 de angiotensina (ATR1) en la musculatura vascular lisa, favoreciendo la activación de NF- κ B por angiotensina II y la liberación de TNF- α , señales que inciden negativamente sobre la eNOS. Es importante señalar que la PCR inhibe también a la síntesis de prostaciclina, por lo que interfiere con el efecto vasodilatador mediado por prostaciclina. En células endoteliales humanas aórticas, la PCR

inhibe la GTP ciclohidrolasa, disminuyendo la síntesis de tetrahidrobiopterina (BH4, cofactor de la eNOS) y estimulando a la NADPH oxidasa, lo que incrementa los niveles de ERO. El efecto final es la reducción en la producción de ON y con ello, hipertensión. En sujetos con descontrol hipertensivo matutino, el tener PCR sérica elevada incrementa el riesgo cardiovascular 5.77 veces (IC 95% 2.11-15.81) en comparación con los que tienen un nivel normal de PCR.

Por lo tanto, el reconocimiento de la hipertensión arterial como un proceso inflamatorio sistémico es fundamental no solo para entender la génesis de la enfermedad sino también el desarrollo de complicaciones asociadas con esta. Por esta razón, el abordaje de tratamiento desde un punto de vista inmunológico podría tener beneficios para el paciente. Por ejemplo: en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a hipertensión arterial sistémica, los efectos benéficos del carvedilol son menores en quienes tienen niveles mayores de citocinas inflamatorias como TNF- α e IL-1845. En síntesis, *la inflamación sistémica de grado bajo no solo participa en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica, sino que también se asocia con su gravedad y toma parte en el desarrollo de complicaciones como la hipertrofia y disfunción ventricular izquierda, la arritmogénesis y la aterosclerosis.*

Enfermedades neurodegenerativas: En trastornos como el Alzheimer, la inflamación crónica juega un papel clave en el daño de las células nerviosas. Las citoquinas inflamatorias pueden alterar la función neuronal y contribuir al deterioro cognitivo.

Cáncer: La inflamación crónica favorece un ambiente propicio para el desarrollo de células cancerígenas. Las citoquinas inflamatorias pueden promover la proliferación celular descontrolada, así como la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), lo que facilita el crecimiento de tumores.

¿CÓMO PREVENIRLA Y TRATARLA?

Afortunadamente, es posible prevenir y manejar la inflamación crónica de bajo grado a través de cambios en el estilo de vida y con tratamientos farmacológicos. Algunas estrategias efectivas incluyen:

- **Adoptar una dieta antiinflamatoria:** Incluir alimentos ricos en antioxidantes, como frutas, verduras, pescado azul, frutos secos y aceite de oliva virgen extra, puede ayudar a reducir los niveles de inflamación.
- **Ejercicio regular:** La actividad física moderada tiene efectos antiinflamatorios y contribuye a mejorar la salud general.
- **Manejo del estrés:** Técnicas de relajación, como

la meditación, la respiración profunda, pueden reducir la respuesta inflamatoria al estrés.

- **Evitar la exposición a contaminantes:** Minimizar la exposición a sustancias tóxicas y contaminantes ambientales es esencial para reducir la inflamación crónica.

La inflamación crónica de bajo grado es una condición compleja y silenciosa que está en la raíz de muchas patologías modernas. Su capacidad para afectar a varios sistemas del cuerpo humano la convierte en un factor crucial en la prevalencia de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y las neurodegenerativas. La detección temprana y el manejo adecuado de esta inflamación a través de cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos pueden ayudar a prevenir el desarrollo de estas enfermedades y mejorar la salud en general. Por lo tanto, **durante la obesidad la inflamación del tejido adiposo visceral podría desencadenar un proceso de inflamación sistémica, el mismo que afecta otros tejidos insulino-dependientes como el hepático y muscular que perpetúa el estado inflamatorio a nivel adipocitario.** Hasta ahora, hemos descrito el panorama celular que subyace a la inflamación del tejido adiposo visceral y su posible contribución al desencadenamiento de la inflamación sistémica de grado bajo.

CÓMO EL GLP-1 REDUCE LA INFLAMACIÓN: MECANISMOS Y EVIDENCIA CLÍNICA

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona intestinal que regula la glucosa sanguínea y el apetito. Más allá de su función metabólica, investigaciones recientes sugieren que el GLP-1 y sus análogos terapéuticos podrían ejercer efectos *antiinflamatorios en diversos tejidos*. Estos hallazgos, principalmente de estudios preclínicos y análisis secundarios de ensayos clínicos, indican que el GLP-1 podría reducir las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo e influir en la función de células inmunes. *Comprender cómo el GLP-1 reduce la inflamación tiene implicaciones potenciales para el manejo de condiciones crónicas como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y esteatosis hepática metabólica.* El GLP-1 es una hormona incretina que estimula la secreción de insulina y suprime el glucagón de manera dependiente de glucosa. Estudios preclínicos sugieren que el GLP-1 reduce citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β en modelos animales y cultivos celulares. El GLP-

1 reduce la inflamación principalmente mediante la modulación de citocinas proinflamatorias, la inhibición de vías de señalización inflamatoria como NF- κ B y la reducción del estrés oxidativo en diversos tejidos. *Los agonistas del receptor de GLP-1 están aprobados por la FDA y la EMA para diabetes tipo 2 y recientemente la OMS ha publicado recomendaciones para implementar su utilización preferente en pacientes obesos.*

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) es una hormona incretina producida naturalmente por las células L del intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos. Esta hormona desempeña múltiples funciones metabólicas esenciales que van más allá del simple control de la glucosa. La función principal del GLP-1 es estimular la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa, lo que significa que solo actúa cuando los niveles de azúcar en sangre están elevados. Simultáneamente, suprime la liberación de glucagón, una hormona que aumenta la glucosa sanguínea. Este mecanismo dual ayuda a mantener la homeostasis glucémica sin provocar hipoglucemia significativa. Además, el GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico, lo que contribuye a una absorción más gradual de nutrientes y promueve la saciedad, reduciendo así la ingesta calórica. En condiciones fisiológicas normales, el GLP-1 endógeno tiene una vida media muy corta (aproximadamente 2 minutos) debido a su rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Esta característica limitó inicialmente su uso terapéutico, pero el desarrollo de análogos sintéticos resistentes a la degradación enzimática ha permitido aprovechar sus beneficios clínicos. Los agonistas del receptor de GLP-1, como semaglutida (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) están aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y, en algunos casos específicos como semaglutida 2.4 mg (Wegovy) y liraglutida 3 mg (Saxenda), para el manejo del peso corporal.

Investigaciones recientes, principalmente en modelos preclínicos, sugieren que los receptores de GLP-1 no solo se encuentran en el páncreas, sino también en diversos tejidos, incluyendo el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, los riñones y, con evidencia variable, en algunas células del sistema inmunológico. Esta distribución sugiere que el GLP-1 podría tener efectos pleiotrópicos que trascienden el control glucémico, incluyendo potenciales propiedades antiinflamatorias que están siendo objeto de investigación científica. Los potenciales mecanismos antiinflamatorios del GLP-1 son múltiples y han sido estudiados principalmente en modelos preclínicos. La comprensión de estos procesos ha evolucionado significativamente en la última década, sugiriendo interacciones complejas entre el metabolismo y la inmunidad.

Modulación de citocinas proinflamatorias: Estudios en modelos animales y cultivos celulares indican que el GLP-1 y sus análogos podrían reducir la producción de citocinas proinflamatorias clave, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 beta (IL-1 β). Estas moléculas son mediadores centrales de la respuesta inflamatoria sistémica y están elevadas en condiciones como la diabetes tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. En humanos, algunos estudios clínicos han mostrado reducciones en estos biomarcadores, aunque la evidencia es heterogénea.

Inhibición de vías de señalización inflamatoria: Investigaciones preclínicas sugieren que el GLP-1 podría interferir con la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), un regulador maestro de la expresión de genes inflamatorios. En modelos experimentales, se ha observado que, al modular esta vía, se reduce la cascada inflamatoria en múltiples tipos celulares, incluyendo macrófagos, células endoteliales y adipocitos. Adicionalmente, en estudios in vitro, el GLP-1 ha mostrado activar la vía de señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que tiene efectos antiinflamatorios y mejora la función mitocondrial.

Reducción del estrés oxidativo: En modelos experimentales, el GLP-1 ha mostrado capacidad para disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y aumentar la actividad de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa. El estrés oxidativo y la inflamación están estrechamente relacionados en un ciclo que perpetúa el daño tisular, particularmente en condiciones metabólicas crónicas.

Efectos sobre células inmunes: Existe evidencia preclínica de que los receptores de GLP-1 se expresan en algunos tipos de linfocitos, monocitos y macrófagos, aunque con variabilidad entre estudios. En modelos animales, la activación de estos receptores parece modular la función de estas células inmunes, reduciendo su estado proinflamatorio. Esto incluye la posible polarización de macrófagos desde un estado M1 (proinflamatorio) hacia un estado M2 (antiinflamatorio y reparador), aunque esta evidencia requiere confirmación en estudios clínicos en humanos.

Las potenciales propiedades antiinflamatorias del GLP-1 tienen implicaciones clínicas que están siendo investigadas en diversas condiciones crónicas caracterizadas por inflamación de bajo grado persistente.

Diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina: La diabetes tipo 2 se asocia con un estado inflamatorio crónico que contribuye a la resistencia a la insulina y al deterioro de la función de las células beta pancreáticas. Estudios clínicos han mostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 no solo mejoran

el control glucémico a través de mecanismos directos, sino que también pueden reducir marcadores inflamatorios sistémicos como la PCR. Esta reducción de la inflamación podría contribuir a la preservación de la función de las células beta y a la mejora de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, aunque es difícil separar estos efectos de los beneficios metabólicos generales derivados de la pérdida de peso.

Recientemente, algunos estudios han sugerido que los AR-GLP1, indicados hasta ahora para la diabetes tipo 2 (DM2), podrían contribuir a la estabilización de la célula beta pancreática, preservando su funcionalidad, reduciendo el estrés metabólico y previniendo la muerte celular. Así, han surgido algunos estudios con muy escasos pacientes (n=10) con diagnóstico reciente de DM1, que parecen apoyar que el semaglutide contribuye a la preservación de la capacidad de producir insulina endógena. No obstante, se necesitan estudios más amplios, prospectivos y randomizados que confirmen dicha aproximación terapéutica. Con el mismo propósito de mantener la masa de células beta, otros autores han combinado dosis bajas de una citokina, concretamente interleuquina 21, con un AR-GLP1 (liraglutide). Aunque describen resultados iniciales positivos, el efecto cesa cuando se termina el tratamiento.

Enfermedad cardiovascular: Estudios cardiovasculares de resultados (CVOTs) con agonistas de GLP-1 como LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida) y REWIND (dulaglutida) han demostrado reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores. Aunque los mecanismos son multifactoriales, algunos subestudios sugieren que la reducción de biomarcadores inflamatorios vasculares podría desempeñar un papel. La American Diabetes Association (ADA) reconoce estos beneficios cardiovasculares en sus guías de práctica clínica, recomendando estos agentes en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.

Enfermedad metabólica asociada a esteatosis hepática (MASLD/MASH): Como todos saben, la MASH es una hepatopatía progresiva causada por la *inflamación de bajo grado*, que provoca fibrosis y hepatopatía terminal perjudicial para los pacientes. Es una de las principales causas de hepatopatía en todo el mundo y, si no se trata ni se aborda, puede dar lugar a cáncer de hígado, insuficiencia hepática con trasplante y muerte. Por ese motivo, el diagnóstico precoz es crucial. La inflamación hepática es un componente central de la esteatohepatitis metabólica (MASH, anteriormente conocida como NASH). Evidencia emergente sugiere que los agonistas de GLP-1 pueden mejorar las enzimas hepáticas y reducir la esteatosis, aunque su efecto sobre la fibrosis avanzada requiere más investigación. Es muy importante comprender que

la MASH es un espectro de enfermedades. Empieza con lo que solíamos denominar esteatosis simple o MASLD. Esto ocurre cuando se tiene esteatosis, pero sin inflamación significativa ni daño en las células hepáticas. Esto puede progresar a MASH, en la que se tiene esteatohepatitis. Por lo general, se observan hepatocitos globosos e inflamación, además de esteatosis. La MASH temprana se define como la presencia de MASH sin fibrosis significativa, es decir, fibrosis en estadio 0 o estadio 1. Los pacientes que realmente queremos identificar dentro del espectro de la enfermedad son los pacientes con MASH y lo que llamamos fibrosis significativa o estadio 2 o superior, es decir, estadios 2, 3 y 4, porque estos son los pacientes que pueden progresar a cirrosis y sus complicaciones. Y tenemos varios estudios que muestran que los pacientes en estadio 2 o superior presentan un mayor riesgo de hepatopatía grave y, lo que es más importante, tienen mayores tasas de muerte por hepatopatía. Así pues, aumenta su mortalidad por causas hepáticas. Recientemente en Estados Unidos, la FDA aprobó el resmetirom en 2024 y, más recientemente, también se aprobó el AR-GLP1 semaglutida.

*Creo que es importante darse cuenta de que la hepatopatía no existe de forma aislada y, como tal, el objetivo del tratamiento se define en diferentes categorías, categorías muy importantes para mejorar el síndrome metabólico general, que es la afección subyacente —ahora con un nuevo nombre que incluso se reconoce y que es “esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica”— mejorando el peso corporal, el control glucémico, la hipertensión arterial y la dislipidemia; estos son objetivos importantes del tratamiento en nuestros pacientes. La otra clase de fármaco que me gustaría comentar hoy son las incretinas, los tratamientos basados en AR-GLP1. Ahora bien, la diferencia aquí es que los AR-GLP1 mejoran la disfunción metabólica que existe en nuestros pacientes y, por tanto, tienen efectos indirectos sobre el hígado, pero no efectos directos específicos sobre el compartimento hepático, y eso es importante. Por ejemplo, no hay receptores del GLP-1 en los hepatocitos. En el caso del AR-GLP1 Semaglutida, la aprobación de la EMA está pendiente en estos momentos, pero la FDA ha aprobado Semaglutida para el tratamiento de la MASH con fibrosis F2/F3 a una dosis de 2,4 mg en agosto de 2025, lo que permite la aprobación acelerada basándose en los resultados de los ensayos clínicos. **Se analizó la semaglutida en el ensayo ESSENCE en pacientes con MASH y enfermedad en estadio F2/F3.** Esto es equiparable al ensayo MAESTRO-NASH. Definición similar basada en los criterios de inclusión histológicos con los datos de MASH, una puntuación NAS igual o superior a 4,*

los datos histológicos de fibrosis en estadios F2 y F3, y al menos 1 punto para inflamación lobulillar y abombamiento y esteatosis.

La media de edad en el estudio fue de 56 años, por lo que también se trata de una composición equiparable: predominio ligero de las mujeres y prevalencia elevada de pacientes con diabetes de tipo 2. El ensayo ESSENCE fue un estudio de 2 grupos y consta de las partes 1 y 2. Por lo tanto, la parte 1 es sobre la que voy a informar y la parte 2 es el estudio de resultados a largo plazo del ensayo ESSENCE, actualmente en curso.

Así que, en la parte 1, la eficacia del fármaco se evaluó mediante biopsias seriadas repetidas al inicio del estudio y en la semana 72 para un análisis intermedio preplanificado. Y los criterios de valoración principales, como acabo de destacar, fueron la resolución de la esteatohepatitis o la mejora de la fibrosis hepática. Características iniciales: del 60 % al 70 % con fibrosis F3, mediana de la rigidez hepática: 12,9, 12,8 en los 2 grupos y una puntuación de ELF de 10,0. En general, más de la mitad de los pacientes tenía diabetes de tipo 2 en ambos grupos.

En cuanto a los criterios de valoración principales, semaglutida fue superior al placebo. En ambos criterios de valoración, la resolución de la esteatohepatitis con un delta efectivo en comparación con el placebo fue del 28,7 % para la resolución de la esteatohepatitis y delta en comparación con el placebo en el grupo tratado para la mejora de la fibrosis del 14,4 %.

También, dentro de los AR-GLP1 contamos con agonistas duales y triples que se encuentran en fase 3, entre ellos survodutida, que es un agonista dual del GLP-1 y el glucagón, tirzepatida, que es un agonista dual del GLP-1 y el GIP, y retatrutida, que es un agonista triple del GLP-1, el GIP y el glucagón. Así pues, el futuro es prometedor y esperamos que, para finales de la década, dispongamos de múltiples agentes entre los que elegir ⁴.

Enfermedad renal crónica: La inflamación contribuye a la progresión de la enfermedad renal diabética. Algunos estudios con agonistas de GLP-1 han mostrado efectos potencialmente renoprotectores, incluyendo la reducción de la albuminuria, aunque los datos sobre desenlaces renales duros son aún emergentes. Estos efectos podrían estar parcialmente mediados por propiedades antiinflamatorias y la reducción del estrés oxidativo glomerular, junto con mejoras metabólicas generales.

Cáncer colorrectal. Los fármacos GLP-1, ampliamente recetados para la diabetes y la pérdida de peso, también podrían ayudar a reducir el riesgo de cáncer colorrectal y, posiblemente, mejorar los

resultados en personas con la enfermedad, según una serie de estudios presentados en el Simposio ASCO sobre Cánceres Gastrointestinales 2026. En un estudio, los investigadores observaron un 36% menor de riesgo de cáncer colorrectal entre las personas que usaban agonistas del receptor GLP-1 en comparación con quienes usaban aspirina, un fármaco investigado durante mucho tiempo para la prevención primaria del cáncer colorrectal. Aunque la aspirina ha demostrado una "eficacia modesta" en ese sentido, también conlleva un riesgo de hemorragia que limita su uso, dijo Colton Jones, MD, investigador en hematología y oncología de la Universidad de Texas en San Antonio, a los asistentes a la conferencia.

La evidencia emergente sugiere que los GLP-1 poseen propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas, mientras que algunos estudios observacionales recientes han relacionado estos medicamentos con una reducción de los riesgos de ciertos tipos de cáncer, especialmente relacionados con la obesidad. Sin embargo, Jones señaló que la investigación sobre un posible papel de los GLP-1 en la reducción del riesgo de cáncer aún está en fases iniciales.

Potencial de prevención. Para realizar un análisis "real", Jones y sus colegas recurrieron a la base de datos TriNetX, que contiene historiales electrónicos de salud de unos 150 millones de pacientes en más de 100 organizaciones sanitarias estadounidenses. Los investigadores crearon dos cohortes emparejadas con puntuaciones de propensión de usuarios de GLP-1 y aspirina, con 140.828 pacientes (edad media de 58 años) en cada uno. Ninguno tenía antecedentes de cáncer colorrectal, y ninguno utilizaba antiinflamatorios distintos a aspirina o fármacos para bajar la glucosa, salvo un GLP-1. Durante un seguimiento mediano de 5-6 años, el uso de GLP-1 se asoció significativamente con una menor incidencia de cáncer colorrectal en comparación con el uso de aspirina (razón de riesgo [HR], 0,64). Los hallazgos fueron similares entre las personas consideradas con un mayor riesgo de cáncer colorrectal debido a antecedentes de salud o familiares: en ese grupo, los usuarios de GLP-1 tenían aproximadamente un 42% menos de riesgo de la enfermedad (HR, 0,58). En general, la reducción del riesgo con el uso de GLP-1 se observó independientemente de la obesidad o la diabetes, pero la asociación fue más fuerte entre las personas que comenzaron el tratamiento antes de los 45 años.

Cuando los investigadores examinaron medicamentos individuales de AR-GLP1, solo semaglutida (Ozempic), liraglutida (Saxenda/Victoza) y dulaglutida (Trulicity) se asociaron con reducciones significativas del riesgo. En cuanto a los resultados de seguridad, los usuarios de aspirina

tuvieron tasas ligeramente más altas de hemorragia gastrointestinal y úlceras gástricas y tenían más probabilidades de sufrir lesión renal aguda (2,8% frente a 1,15% entre los usuarios de GLP-1; HR, 0,37). Los usuarios de GLP-1 experimentaron más diarrea (6,8% frente a 5,4%) y dolor abdominal (19% frente a 16,3%) que los usuarios de aspirina. Jones afirmó que tanto la reducción de riesgos como el perfil de seguridad asociados a los GLP-1 "subrayan un posible impacto en la salud pública" y justifican una validación prospectiva.

El debatente del estudio Joel Saltzman, MD y experto en cáncer gastrointestinal de ASCO, calificó los hallazgos de "que invitan a la reflexión". En términos generales, dijo, el estudio plantea preguntas importantes sobre cómo las enfermedades metabólicas, la obesidad y el riesgo de cáncer están interconectados — y cómo podrían evolucionar las estrategias de prevención a medida que surjan más datos. "Sin duda será interesante en los próximos años ver cómo encajan [los GLP-1] en la prevención del cáncer colorrectal", dijo Saltzman, del Taussig Cancer Center, Cleveland Clinic, Cleveland.

¿Mejores resultados en el CRC? Yendo más allá de la prevención, Jones y sus colegas realizaron un análisis separado a pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, para ver si la terapia con GLP-1 estaba asociada con los resultados. En ese análisis, también utilizando la base de datos TriNetX, emparejaron a 5170 pacientes con cáncer colorrectal que estaban en terapia con GLP-1 con el mismo número de pacientes que no estaban tomando un medicamento GLP-1. Durante 10 años, el uso de GLP-1 se asoció con una reducción del 53% en la mortalidad por todas las causas en comparación con el no consumo (HR, 0,47), lo que corresponde a una reducción absoluta del 5,6% del riesgo y un número necesario para tratar de 18. El beneficio de supervivencia fue consistente en los subgrupos de edad, estado de diabetes, IMC, estadio del cáncer y tratamiento. El uso de GLP-1 no se asoció con un cambio estadísticamente significativo en el riesgo de metástasis (HR, 0,895). Mientras tanto, otro estudio presentado en la reunión, realizado por investigadores de la Clínica Mayo de Jacksonville, Florida, arrojó hallazgos similares. Los investigadores liderados por el Dr. Yajur Arya se centraron específicamente en pacientes con cáncer de colon y obesidad mórbida, comparando los resultados en casi 2000 pacientes que tomaban un GLP-1 con más de 16.000 pacientes emparejados que no estaban con un agente GLP-1. Durante 5 años de seguimiento, los usuarios de GLP-1 tuvieron un menor riesgo de mortalidad global (HR, 0,46). También mostraron un menor riesgo de infarto de miocardio (HR, 0,83), sepsis (diferencia de riesgo, -3,48%) y necesidad de ventilación mecánica (HR, 0,49). Sin embargo, tanto Jones como Arya subrayaron que los hallazgos solo

sirven para destacar posibles beneficios del uso de GLP-1 más allá de la diabetes y el control del peso. Dijeron que se necesitan estudios prospectivos para entender mejor por qué existen estas asociaciones y para guiar la práctica en el futuro.⁵

Enfermedad de Alzheimer (EA). Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Los agonistas del receptor GLP-1 (AR-GLP1) se utilizan para el control glucémico en la diabetes y muestran potenciales propiedades neuroprotectoras, pero sus efectos sobre la EA y los mecanismos subyacentes no se comprenden bien. Aquí demostramos que los AR-GLP1 pueden aliviar fenotipos relacionados con la EA activando la señalización de la proteína quinasa (AMPK) activada por AMP 5'. *Encontramos que los niveles plasmáticos de GLP-1 disminuyeron en ratones modelo de EA y se correlacionaron negativamente con la carga amiloide-beta (Aβ) en pacientes con EA.* La mejora de la señalización de GLP-1 mediante AR-GLP1 incrementó la señalización CaMKK2-AMPK, lo que posteriormente redujo el clivaje mediado por BACE1 de la proteína precursora amiloide (APP) y la generación de Aβ. Los GLP-1RA también aumentaron la actividad de la AMPK en la microglía, inhibiendo la neuroinflamación y promoviendo la fagocitosis Aβ. En consecuencia, los GLP-1RA inhibieron la formación de placas y mejoraron los déficits de memoria en ratones modelo de Alzheimer. Nuestros hallazgos indican que la activación de AMPK media los efectos de las GLP-1RAs sobre la EA, destacando el potencial terapéutico de las GLP-1RAs para el tratamiento de la EA.⁶

La base de evidencia que respalda los efectos antiinflamatorios del GLP-1 proviene de estudios preclínicos, ensayos clínicos y análisis post-hoc de grandes estudios cardiovasculares.

Estudios preclínicos y mecanísticos: Investigaciones en modelos animales y cultivos celulares han establecido posibles mecanismos moleculares. Estudios en ratones con obesidad inducida por dieta han demostrado que el tratamiento con agonistas de GLP-1 reduce la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y disminuye la expresión de genes inflamatorios. Experimentos in vitro con células endoteliales humanas han sugerido que el GLP-1 podría reducir la expresión de moléculas de adhesión y la producción de citocinas proinflamatorias en respuesta a estímulos inflamatorios.

Ensayos clínicos en humanos: Varios estudios clínicos han evaluado marcadores inflamatorios como resultados secundarios. Metaanálisis publicados en revistas especializadas han encontrado que los agonistas de GLP-1 pueden reducir los niveles de PCR en pacientes con diabetes tipo 2. Estudios con liraglutida y semaglutida han mostrado reducciones en algunos biomarcadores inflamatorios, aunque la contribución independiente de la pérdida de peso a estos efectos sigue siendo objeto de debate.

Estudios cardiovasculares de resultados: Los ensayos LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida) y REWIND (dulaglutida) han proporcionado evidencia robusta de beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Más recientemente, el estudio SELECT ha demostrado beneficios cardiovasculares con semaglutida 2.4 mg en personas con obesidad sin diabetes. Análisis exploratorios de estos estudios sugieren que la reducción de la inflamación vascular podría contribuir a estos beneficios, aunque estos estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar la inflamación como resultado primario.

Los medicamentos AR-GLP1, han demostrado reducir más del 40% el riesgo de hospitalización o muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp). Se trata de una condición cada vez más frecuente, especialmente por el aumento global de la obesidad y la diabetes tipo 2, y que históricamente ha tenido pocas opciones terapéuticas capaces de modificar su evolución. El estudio, observacional y con más de 58.000 pacientes, comparó resultados entre quienes recibieron semaglutida o tirzepatida y quienes utilizaron sitagliptina. Los datos mostraron que los pacientes tratados con AR-GLP1 presentaron una reducción clara del riesgo en comparación con el otro grupo, lo que sugiere un efecto clínico relevante más allá del control metabólico. Mary McDermott, editora adjunta del estudio, remarcó que estos resultados pueden tener implicaciones amplias para los millones de personas con ICFEp. También subrayó que los AR-GLP1 ya están influyendo de forma dramática en la práctica médica y en la salud pública, no solo por su rol en la pérdida de peso, sino por beneficios añadidos que podrían reconfigurar el abordaje de enfermedades cardiovasculares complejas. Este tema ha sido tratado en profundidad en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, fundada en 1693, la más antigua del mundo occidental, en la sesión monográfica del 9 de octubre de 2025, publicándose recientemente sus conclusiones.⁷

Limitaciones de la evidencia actual: Aunque la evidencia es prometedora, existen limitaciones importantes. La mayoría de los estudios en humanos han evaluado marcadores inflamatorios como resultados secundarios o exploratorios. Se necesitan ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar los efectos antiinflamatorios del GLP-1 en diversas condiciones. Además, la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas y las diferencias entre los diversos agonistas de GLP-1 requieren investigación adicional para establecer recomendaciones clínicas específicas.

El potencial terapéutico de los AR-GLP1 continúa ampliándose y, según Javier Escalada, director del Departamento de Endocrinología y Nutrición de la

Clínica Universidad de Navarra y profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, en los próximos años podría extenderse mucho más allá de su papel consolidado en la diabetes y la obesidad.

“Creo que en un plazo de 10 años será posible tratar más de cinco enfermedades con los fármacos agonistas del receptor GLP-1. Hoy ya tenemos resultados sólidos en diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, y ya hay datos para pensar que tendrán un papel importante en el tratamiento de la esteatosis hepática metabólica, conocida como ‘hígado graso’, en el ovario poliquístico/infertilidad ligada a obesidad, en alguna enfermedad neurodegenerativa y en adicciones; ojalá no me equivoque, sería magnífico para nuestros pacientes”, afirmó durante su conferencia magistral en la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME), con motivo de la Semana Marañón, organizada por la Fundación Gregorio Marañón y la RANME. El experto subrayó asimismo que “hay investigaciones abiertas con los AR-GLP1 en diferentes tipos de cáncer, muchos de ellos relacionados con obesidad, hiperinsulinismo/resistencia a la insulina o inflamación, como el cáncer de hígado, mama, endometrio o próstata”. Este posible enfoque abre la puerta a “una nueva estrategia oncológica preventiva”, aunque advirtió de que “hay que tener datos claros de la seguridad de estas moléculas en este contexto”, ya que las personas con cáncer han estado excluidas de los ensayos pivótales. Una pregunta frecuente entre la población señaló, es por qué los AR-GLP1 son eficaces en enfermedades tan distintas. Escalada explicó que, aunque el control de la glucosa y la pérdida de peso son relevantes, no son los únicos motivos. “Hay mecanismos probablemente ‘directos’ como resultado de la interacción de estas moléculas con sus receptores correspondientes (presentes en el endotelio, zonas cerebrales, etc.) y también ‘indirectos’, entre los que parece destacar la modulación de la inflamación”. Este proceso sería clave, dado que “tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 se caracterizan por un estado de inflamación de bajo grado”. Añadió que también existen beneficios derivados de la reducción de peso y grasa corporal, como los articulares o la mejora de la apnea del sueño. Aun así, reconoció que “todavía hay aspectos que no conocemos bien y por ello seguimos investigando el porqué de tantos beneficios”. El especialista destacó el papel de los grupos de investigación en España, un país “muy bien considerado en los ensayos clínicos”, aunque reclamó más apoyo para impulsar investigación independiente: “Sería deseable una mayor

presencia... y para ello se necesita mucho apoyo, tanto a nivel de financiación como de colaboración con diferentes centros y la universidad, aspecto que creo que es mejorable”. Más de 700.000 personas en tratamiento en España con estos fármacos.

Los GLP-1 son péptidos producidos en el intestino tras las comidas y que intervienen en la regulación del azúcar en sangre y del apetito. Sus análogos, los arGLP-1, se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 cuando no se logra un adecuado control glucémico con cambios en el estilo de vida y otros tratamientos, así como la obesidad y el sobrepeso con comorbilidades, aunque en este último caso no están financiados por el Sistema Nacional de Salud. En España existen unos 3,5 millones de personas con diabetes tipo 2. Según Escalada, “podemos estimar que alrededor del 10% de los pacientes con diabetes tipo 2 en España están en tratamiento con un arGLP-1, y que hay de 350.000 a 450.000 personas con sobrepeso/obesidad que también los reciben, por lo que considero que alrededor de 700.000 y 800.000 personas siguen tratamiento con estos fármacos en nuestro país”. A pesar de esta cifra, insistió en que “son muchas las personas con diabetes y obesidad que aún no pueden beneficiarse de estos fármacos”. Uno de los grandes retos en torno a estos tratamientos es su financiación para la obesidad, un tema sobre el que existe consenso clínico. “De cara al futuro, existe una convicción entre los profesionales sanitarios sobre la necesidad de financiar estos fármacos a personas con obesidad, aunque habría que decidir cómo priorizarlo, si en función del riesgo cardiovascular u otras comorbilidades”, señaló el presidente de la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recordó que el Reino Unido ya ha dado un paso en esta dirección mediante el NICE, financiando uno de estos fármacos “en casos de obesidades más graves (IMC > 35 kg/m²) y comorbilidades asociadas, con seguimiento en unidades especializadas y con límites claros de duración”. En su opinión, “también debería abordarse algo similar en España”. Respecto al abandono temprano del tratamiento, un fenómeno frecuente, Escalada advirtió que “el motivo económico es claramente el más frecuente cuando la indicación ha sido la obesidad, porque además no están financiados para ello”. En la diabetes, donde sí existe financiación en ciertos casos, las razones suelen ser “expectativas irreales”, efectos secundarios gastrointestinales o seguimiento insuficiente por parte del equipo terapéutico.

Para mejorar la adherencia, subrayó la importancia de una buena información inicial y acompañamiento clínico. “Para mejorar la adherencia hay que realizar una educación terapéutica adecuada para evitar o

manejar los efectos secundarios gastrointestinales, hacer un seguimiento más estrecho e individualizar la subida progresiva de dosis, explicar bien lo que estos fármacos pueden dar de sí y, en algunas ocasiones, buscar otras vías alternativas de administración para quien no quiera inyecciones, como las formas orales que ya empiezan a aparecer en el escenario”.⁸

Como conclusión a todo lo anterior podemos afirmar lo siguiente:

La inflamación es un proceso fundamental que subyace a una vasta gama de enfermedades crónicas, desde trastornos articulares hasta afecciones metabólicas. El manejo eficaz de la inflamación es crucial para mejorar los resultados de los pacientes y su calidad de vida. Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), inicialmente reconocidos por su papel en la regulación metabólica, ahora son valorados por sus significativas contribuciones al manejo de enfermedades inflamatorias, ofreciendo soluciones que van más allá de las terapias tradicionales.

Los efectos antiinflamatorios de los agonistas del receptor GLP-1 son múltiples y profundos. En condiciones como la terapia para la osteoartritis y el manejo de la artritis reumatoide, estos compuestos modulan las respuestas celulares en condrocitos y macrófagos, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y enzimas que provocan el daño tisular. Esta terapia de modulación inmunitaria contribuye a soluciones para la inflamación crónica, convirtiéndolos en herramientas valiosas para el alivio del dolor articular y la salud general del cartílago.

Más allá de las aplicaciones musculoesqueléticas, los agonistas del receptor GLP-1 también ejercen acciones antiinflamatorias sistémicas. Pueden influir en la polarización de las células inmunitarias, dirigiendo los macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio. Esta actividad de amplio espectro los posiciona como compuestos antiinflamatorios versátiles, relevantes para diversas condiciones donde la inflamación de bajo grado es un componente patológico clave, incluyendo el tratamiento de la MASH y ciertas condiciones neurodegenerativas.

REFERENCIAS

1. Los conceptos generales sobre inflamación de bajo grado, la Tabla 1 y las Figuras 1 y 2 han sido tomadas de la cita siguiente: “Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica” José Israel León-Pedroza, Luis Alonso González-Tapia, Esteban del Olmo-Gil, Diana Castellanos-Rodríguez, Galileo Escobedo, Antonio González-Chávez, Cirugía y Cirujanos. Vol. 83. Núm. 6. Páginas 543-551 (noviembre-diciembre 2015). DOI: 10.1016/j.circir.2015.05.041
2. “Effects of Gevokizumab on Glycemia and Inflammatory Markers in Type 2 diabetes” Claudia Cavelti-Weder; Andrea Babians-Brunner; Cornelia Keller; Marc A. Stahel; Malaika Kurz-Levin; Hany Zayed; Alan M. Solinger; Thomas Mandrup-Poulsen; Charles A. Dinarello; Marc Y. Donath. Diabetes Care 2012;35(8):1654–1662; <https://doi.org/10.2337/dc11-2219>
3. “Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes” Eleanor L. Ramos, Colin M. Dayan, Lucienne Chatenoud, Zdenek Sumnik, Kimber M. Simmons, Agnieszka Szypowska, Stephen E. Gitelman, Laura A. Knecht, Elisabeth Niemoeller, Wei Tian, and Kevan C. Herold, for the PROTECT Study Investigators. Engl J Med 2023; 389:2151–2161. Published. October 18, 2023. DOI: 10.10. 56/NEJMoa2308743. VOL. 389 NO. 23
4. “Tratamientos emergentes para la MASH: de la teoría a la práctica clínica” Jörn Schattenberg, Naim Alkhouri y Maja Thiele. Medscape Education © 2025. WebMD Global, LLC.
5. “Fármacos de AR-GLP1 vinculados a un menor riesgo de Cancer colo-rectal y mejores resultados” Megan Brooks. Medscape Medical News. Noticias de conferencias. ASCO GI 2026.18 enero 2026.
6. “Activation of AMPK by GLP-1R agonists mitigates Alzheimer-related phenotypes in transgenic mice” Yun Zhang, Huaqiu Chen, Yijia Feng, Mingjing Liu, Zhi Lu, Bolang Hu, Lifan Chen, Yang Zhang, Jiawen Liu, Fang Cai, Yifan Zhao, Wenhao Pan, Xinxin Liao, Sipei Pan, Isabel Bestard-Lorigados, Yili Wu & Weihong Song. Nature Aging, volume 5, pages1097–1113 (2025).
7. “Insuficiencia cardiaca y mortalidad cardiovascular en pacientes con obesidad y en obesos diabéticos: últimos estudios publicados”. Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Sesión del 9 de octubre del 2025. Santiago Durán García y José María Cruz Fernández. Editado por la RAMSE. Gráficas San Antonio. Sevilla. ISBN 978-84-09-57741-5. Depósito Legal SE 2526-2025. 59 páginas.
8. Mónica Marazuela Azpiroz y Javier Escalada San Martín. “Semana Marañón”. Real Academia Nacional de Medicina (Matritense). 2025. Grabaciones de las sesiones académicas.

REVISIÓN



José Antonio
Rodríguez
Portal

Servicio de Neumología.
HU Virgen del Rocío. Sevilla

ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: LECCIONES APRENDIDAS DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un amplio grupo de entidades que comparten el denominador común de presentar alteraciones anatomopatológicas en el intersticio pulmonar. Las primeras descripciones de estos procesos se remontan a comienzos del siglo XX pero no fue hasta la década de 1960 cuando Liebow y Carrington, describieron por primera vez las alteraciones anatomopatológicas encontradas en muestras de autopsias de pacientes fallecidos por enfermedades pulmonares fibrosantes. El patrón que encontraron con mayor frecuencia era el que ellos denominaron como Neumonía Intersticial Usual (NIU), de ahí su nombre y que se ha mantenido hasta nuestros días. Posteriormente fueron describiéndose los diferentes patrones como Neumonía Intersticial Descamativa (NID), Neumonía intersticial no específica (NINE), Neumonía intersticial linfocítica (NIL), daño alveolar difuso como patrón de la Neumonía intersticial aguda (NIA) descrita por Hamman y Rich, la Neumonía organizada (NO), la Bronquiolitis respiratoria (BR-EPID) y recientemente se han incorporado la Fibroelastosis Pleuroparenquimatosa (FEPP) y la Neumonía Organizada Aguda Fibroblástica (NOAF).

La clasificación de las EPID clásicamente se hacía atendiendo a si el patrón (que no enfermedad concreta) tenía una causa asociada o no. Así se diferenciaban los cuadros “idiopáticos” de los secundarios o asociados a otras entidades, donde se incluían las enfermedades del tejido conectivo con su afectación pulmonar.

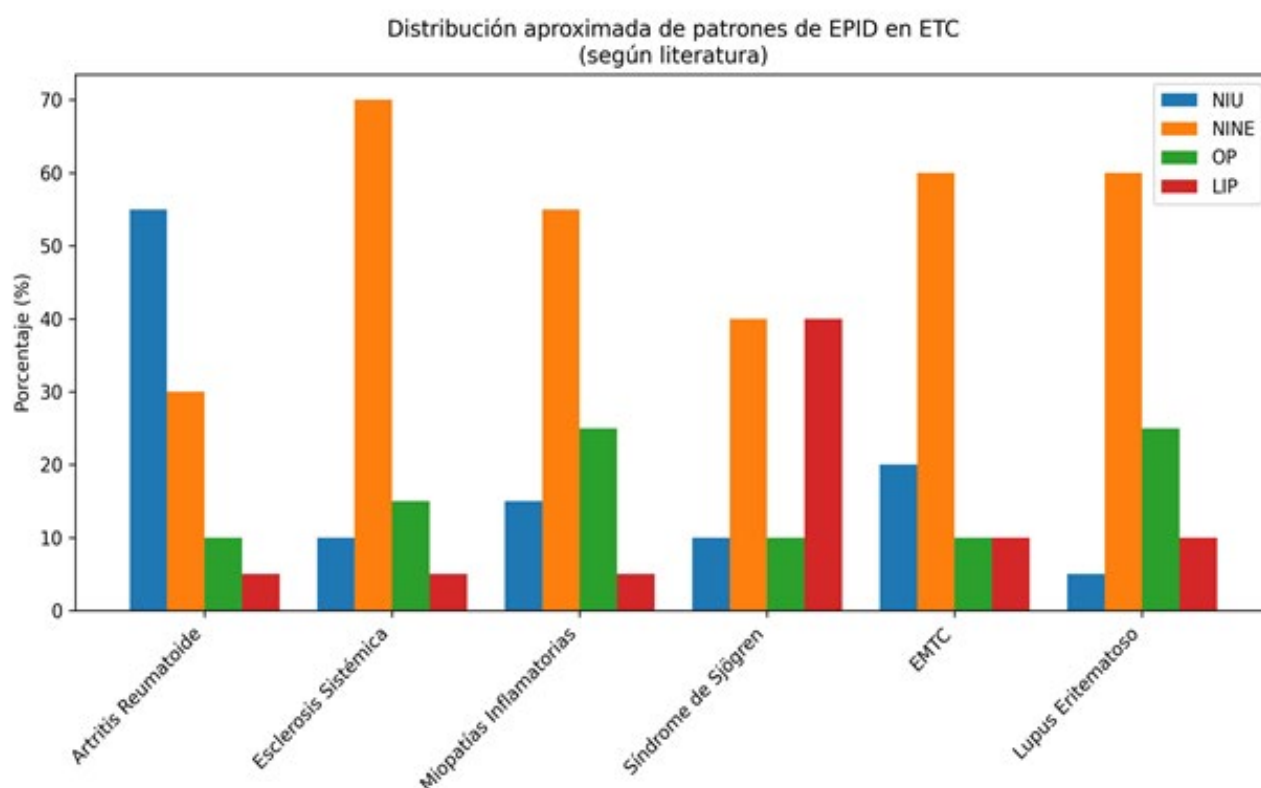
Así entidades como la Fibrosis Pulmonar idiopática se caracterizan por tener un patrón NIU, pero este mismo patrón puede encontrarse en la afectación pulmonar de la Artritis Reumatoide, en la Asbestosis o en las Vasculitis ANCA positivas. La Neumonía intersticial linfocítica puede ser idiopática o presentarse en una Inmunodeficiencia común variable o en el Sd de Sjögren. Esta clasificación se ha ido revisando a lo largo de estos años y en la última publicada en 2025 se habla de alteraciones primarias y secundarias, incluyendo en la nueva clasificación un reciente concepto del que hablaremos más adelante que es del “comportamiento” de la enfermedad en el tiempo y añadiendo la presentación fibrótica o inflamatoria.

Es importante resaltar que un patrón histológico no es diagnóstico de una entidad y que a ella se llegará después de la valoración clínica, el patrón radiológico, los datos de laboratorio incluido el panel de autoanticuerpos y en algunos casos hay que recurrir a buscar dicho patrón en una muestra de biopsia pulmonar. En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento en la presentación radiológica de estas enfermedades, lo que ha llevado a encontrar una buena correlación entre los datos aportados por la Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) y los datos de la biopsia, llegando a ser del 95% en el caso de un patrón NIU. Esto ha motivado que se haya producido un descenso considerable en la necesidad de realizar una biopsia pulmonar a menos del 15-20% de los casos dudosos.

En las enfermedades del tejido conectivo, la afectación pulmonar intersticial es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Es la primera causa de muerte en la Esclerosis Sistémica y la segunda en la Artritis Reumatoide. Además de estas dos enfermedades, también aparece en las Miopatías inflamatorias autoinmunes, en el Sd de Sjögren, en la Enfermedad Mixta del tejido conectivo y con menor frecuencia en el Lupus Eritematoso Sistémico. Del mismo modo que ocurre con las EPID idiopáticas, en las asociadas al tejido conectivo los patrones histológicos son variados (Gráfico 1). El más frecuente de manera global es el patrón de NINE, pero en la Artritis Reumatoide el que encontramos con mayor frecuencia es el de NIU, en la Dermatomiositis es muy frecuente el patrón de Neumonía organizada, en el Sd de Sjögren el de NIU y en muchas ocasiones hay patrones mixtos, sobre todo combinación de NINE y Neumonía organizada. A diferencia de los procesos idiopáticos, en las enfermedades del colágeno no se precisa la biopsia pulmonar para el diagnóstico de la enfermedad en sí y solo se hacen pruebas invasivas en caso de duda de algún diagnóstico alternativo como neoplasia o infección.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es el paradigma de la enfermedad pulmonar fibrótica y progresiva, siendo la más frecuente de ellas y la que tiene el peor pronóstico. Se caracteriza por una activación aberrante del epitelio alveolar con proliferación de miofibroblastos y depósito excesivo de matriz extracelular, en ausencia de un proceso inflamatorio significativo. De hecho, el tratamiento con corticoides sistémicos es completamente ineficaz y sabemos que el uso de inmunosupresores como azatioprina provoca un aumento en la mortalidad. La investigación para la búsqueda de algún tratamiento eficaz para la FPI ha sido muy intensa en los últimos 15 años y actualmente disponemos de los llamados fármacos antifibróticos, Pirfenidona, Nintedanib y Nerandomilast (este último solo aprobado por la FDA y en China) que producen un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, con menor descenso de la FVC y menor progresión del proceso fibrótico. No son tratamientos curativos pero han supuesto un relativo avance en el pronóstico de la FPI aumentando su supervivencia.

Gráfico 1.



NIU: Neumonía Intersticial Usual
NINE: Neumonía Intersticial No Específica
OP: Neumonía Organizada
LIP: Neumonía Intersticial Linfocítica

Las EPID en las enfermedades del tejido conectivo sin embargo, presentan un componente inflamatorio inmunomediado relevante, sobre todo en fases iniciales, con participación de vías de activación en las que participan linfocitos B y T y hay activación de autoanticuerpos. Por lo tanto, el tratamiento inicial debe ser con inmunomoduladores y corticoides. Estos tratamientos serán más eficaces cuanto más inflamatorio sera el patrón de la afectación pulmonar (N organizada, NINE celular) y menos eficaz en los patrones más fibróticos como el patrón de NIU. Por lo tanto, es importante no solo hablar de EPID en enfermedad del tejido conectivo, si no también definir el patrón de la afectación pulmonar para decidir la estrategia terapéutica más adecuada. Estos tratamientos inmunomoduladores han demostrado su eficacia en las diferentes enfermedades, con mayor o menor respuesta en función de factores tan variados como la edad, el sexo, el tabaquismo, los años de evolución, el tipo de enfermedad en concreto, la forma de presentación y los anticuerpos implicados en la patogenia. En las EPID-ETC se permite el uso de terapias dirigidas frente a dianas inmunológicas específicas. Fármacos como rituximab, tocilizumab o los inhibidores de JAK han mostrado eficacia en determinadas enfermedades del tejido conectivo con afectación pulmonar. Sin embargo, hay un porcentaje de casos, que oscila del 10 al 40% según la enfermedad, en los que a pesar del tratamiento adecuado se produce una progresión del componente fibrótico a nivel pulmonar, con descenso paulatino de la FVC, mayor disnea de esfuerzo y disminución de la supervivencia (Tabla 1). Tanto la FPI como las EPID-ETC convergen en vías finales comunes de fibrosis, como la activación de TGF- β , la transición epitelio-mesenquimal y la disfunción de la reparación alveolar. Esta convergencia explica la evolución fibrosante progresiva observada en un subgrupo de pacientes con EPID-ETC, refractaria a la inmunosupresión convencional. El reconocimiento de este comportamiento fibrosante progresivo ha llevado a reconsiderar este enfoque exclusivamente inmunosupresor y plantear añadir el tratamiento con antifibróticos que ya han demostrado ser eficaces en la FPI para estas otras enfermedades intersticiales que tienen este comportamiento progresivo similar al que ocurre en la FPI, independientemente del diagnóstico de la enfermedad en concreto. El ensayo INBUILD demostró que nintedanib reduce de forma significativa el declive funcional en pacientes con EPID fibrosante progresiva, incluyendo aquellos con EPID-ETC. De forma similar, el estudio SENSICIS confirmó su eficacia en la esclerosis sistémica. El estudio FIBRONEER-ILD Nerandomilast ha demostrado que tanto en monoterapia como asociado a Nintedanib se produce una reducción de la caída de la FVC en pacientes con EPID-ETC con comportamiento progresivo. Hay menos evidencia con Pirfenidona principalmente por el diseño no adecuado de los ensayos clínicos, pero hay da-

tos que sugieren que podría ser eficaz. En la Guía de práctica clínica ERS/EULAR de 2025 ya se establece que puede emplearse en casos de Artritis Reumatoide con patrón NIU y comportamiento progresivo. La combinación de antifibróticos e inmunomoduladores representa una de las estrategias más prometedoras en la EPID-ETC. Estudios recientes sugieren que la combinación de nintedanib con micofenolato mofetilo es segura y potencialmente más eficaz que el tratamiento en monoterapia. Este enfoque, inspirado en la oncología, podría convertirse en el estándar terapéutico en pacientes con EPID-ETC fibrosante progresiva. Incluso, los datos del FIBRONEER-ILD muestran la eficacia de la combinación de Nintedanib con Micofenolato y Nerandomilast. El futuro serán las terapias combinadas dirigidas a dianas en diferentes rutas patogénicas.

Se ha avanzado en el tratamiento de las enfermedades fibrosantes progresivas en EPID-ETC, sin embargo, sigue habiendo aspectos que no están bien definidos. El propio concepto de “progresión” se basa en criterios establecidos para los ensayos clínicos (Gráfico 2). Cuando hay una caída de la FVC mayor del 5% o del 10% anual, el tratamiento antifibrótico produce un descenso en la caída con respecto al placebo, pero eso no ocurre si la caída es del 3-4%. Sin embargo, ese menor ritmo de progresión puede conllevar un mal pronóstico a medio o largo plazo pero no es considerado comportamiento progresivo. Podemos caer en el error de pensar que el ritmo de progresión es homogéneo en el tiempo y en todas las EPID-ETC por igual. Sabemos que el ritmo de progresión en 6 meses, no necesariamente se mantiene en los siguientes 6 meses y la progresión no es igual en una Esclerosis Sistémica que en la Artritis Reumatoide. Por otra parte, en los ensayos clínicos se incluían pacientes de varias EPID-ETC y solo tenían que cumplir el criterio de progresión basado en datos clínicos, radiológicos y funcionales. Se ha estudiado el efecto de las terapias en un comportamiento clínico, no en una enfermedad en concreto y esto hay que tenerlo en cuenta de cara el futuro, ya que el número de pacientes incluido por enfermedad era pequeño. En el estudio INBUILD se incluyeron 170 pacientes con enfermedades autoinmunes, de los cuales hubo 89 Artritis Reumatoide, 39 Esclerosis sistémica, 19 enfermedad mixta de tejido conectivo y 23 casos en el resto (Sd Sjögren, Dermatomiositis). Es necesario saber la respuesta a los antifibróticos en cada entidad en concreto. La respuesta parece ser más eficaz en los patrones NIU que en el resto. El futuro del tratamiento de las enfermedades fibrosantes y de las EPID-ETC pasa por la identificación de biomarcadores que nos permitan estratificar el riesgo de progresión y la respuesta terapéutica específica para prescribir el tratamiento más eficaz. Estos incluyen biomarcadores genéticos, inmunológicos, radiológicos y funcionales. La integración de estos datos

permitirá diseñar estrategias terapéuticas personalizadas. En este punto la inteligencia artificial aplicada al análisis de la tomografía computarizada de alta resolución permite cuantificar la fibrosis, identificar patrones radiológicos y predecir la progresión de la enfermedad. Aunque su uso está más avanzado en la FPI, su aplicación en la EPID-ETC es especialmente prometedora. Los ensayos clínicos en EPID-ETC

deberán evolucionar hacia diseños adaptativos basados en fenotipos, con endpoints combinados que incluyan función pulmonar, imagen y biomarcadores. Indudablemente la experiencia acumulada en las terapias de la FPI ha transformado el tratamiento de la EPID-ETC. El futuro se orienta hacia estrategias de tratamiento precoces, combinadas y personalizadas, apoyadas en biomarcadores.

Gráfico 2. Criterios para definir una EPID con comportamiento progresivo

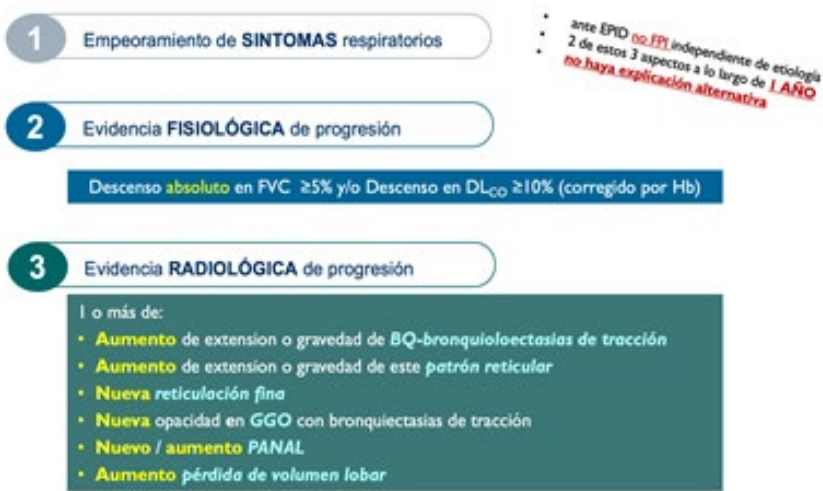


Tabla 1. ETC y riesgo de comportamiento fibrosante progresivo

	Frecuencia de EPID	Riesgo de Progresión
Esclerosis Sistémica	70%	Alto
Artritis Reumatoide	40%	Moderado-alto
Miopatías Inflamatorias	60%	Alto
Enfermedad mixta del tejido conectivo	50%	Moderado
Sd Sjögren	30%	Bajo-Moderado
Lupus	15%	Bajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. Eur Respir J 2025; 66: 2500158 [DOI: 10.1183/13993003.00158-2025]

2. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/ JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18–47.

3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718–27.

4. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(6):1030–9.

5. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu A-M, et al. ERS/EU-LAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2026; 67: 2402533 [DOI: 10.1183/13993003.02533-2024]

6. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025 12;392(22):2203-2214. doi: 10.1056/NEJMoa2503643



Archivo General de Indias – Sevilla

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LA EFICACIA DEL BELIMUMAB, AÑADIDO A LA HIDROXICLOROQUINA, EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO QUIESCENTE Y ACTIVIDAD SEROLÓGICA

Yanagimoto Y, Minowa K, Yoshida E, et al. *Lupus* 2026;35:30-38.

En este estudio retrospectivo se refiere el curso evolutivo de un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con actividad serológica, pero sin actividad clínica, es decir, que mantenían

aumentados los anticuerpos anti-DNA o disminuidos los niveles de complemento, pero en situación de actividad clínica quiescente (LES-Q), lo que correspondería a pacientes con actividad 0 en el SLEDAI-2K clínico, que fueron tratados con belimumab (BLM) añadido a su tratamiento estándar (hidroxicloroquina [HCQ]). Estos pacientes fueron considerados como grupo de exposición y los compararon con otro grupo de pacientes con LES-Q que no recibían BLM, incluyendo a estos últimos como grupo control. Para el análisis de los resultados se utilizó la puntuación de propensión, calculada mediante la inver-

sa de la probabilidad. El resultado principal, tiempo que tarda el paciente en reducir la dosis de prednisona (PDL) a 7'5 mg/día o 5 mg/día, se analizó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (KM). Las variables secundarias fueron el tiempo hasta los brotes, analizadas también mediante KM, y la diferencia en la media de la dosis de PDL en la última observación, analizada mediante la prueba U de Mann-Whitney. De estos 146 pacientes en situación de LES-Q que estaban recibiendo HCQ, 27 se incluyeron como grupo de exposición, al ser tratados con BLM, y 107 como grupo de control. En el

caso del suceso principal, tiempo hasta la reducción de PDL a 7'5 mg/día o 5 mg/día, se observó un hazard ratio (HR) de 1.21 (IC95%, 0.78–1.89, $p = 0.396$) y 1.19 (IC95% 0.74–1.89, $p = 0.471$), respectivamente, para ambos grupos, sin diferencias entre ellos. No se vieron tampoco diferencias significativas en las variables secundarias que valoraron el resultado de los tratamientos. Los autores concluyen que, el hecho de añadir BLM al tratamiento con HCQ en pacientes con LES-Q, no supone resultados positivos en la prevención de nuevos brotes o la reducción de las dosis de glucocorticoides.

Comentarios

Como comentan los autores, la intensificación del tratamiento en pacientes con LES-Q no es una recomendación que figure en la estrategia de tratamiento por objetivos, pero la situación de quiescencia se ha referido como un factor de riesgo para la presentación de brotes en los pacientes con LES. Sciascia y Faustini comentan esta posibilidad en el mismo número de la revista en la que se publicó este artículo (Lupus 2026;35:3). Se trata de un estudio retrospectivo, lo que supone alto riesgo de sesgo. El empleo de puntuación de propensión, en alguna medida, trata de controlar el efecto de factores relacionados con la exposición que suponen una tendencia a recibir determinado tratamiento, lo que no se produciría si los sujetos del estudio hubieran sido aleatorizados para la asignación de dicho tratamiento, lo que en los ensayos clínicos consigue que ambos grupos sean iguales en todo, menos en la exposición. No es la solución perfecta, pero ayuda porque de lo que se trata es de comparar sujetos con características basales similares. Por otra parte, el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier tiene en cuenta el tiempo transcurrido hasta que se produce el resultado analizado, lo que siempre tiene más interés que analizar el número de casos

que se presentan al cabo de un tiempo concreto y puede mostrar claras diferencias entre dos intervenciones con el paso del tiempo y que no se detectarían “pasado” un tiempo concreto. Así mismo, la información de la que disponemos hasta ahora es que una dosis de prednisona aparentemente pequeña puede suponer incremento del daño acumulado y mortalidad en los pacientes con LES (Lupus Sci Med 2015;2:e000066) (Lupus Sci Med 2016;3: e000157) Ann Rheum Dis 2015;74:1706) (BMJ Open 2020;10:e031850), por lo que, en estos tiempos de difusión de los fármacos biológicos, supone un tentación razonable, aún en el caso de pacientes con LES-Q. En cualquier caso, se necesitan evidencias que avalen esta posibilidad y por ahora no disponemos de ellas (Rheumatol Int 2024;44:2411).

¿ESTÁ MEJORANDO EL PRONÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO?

Suresh SC, Furie R.

Curr Opin Rheumatol. 2025 Dec 24. doi: 10.1097/BOR.0000000000001144.

Epub ahead of print.

Junto con la mejoría en el manejo de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), así como la disponibilidad de nuevos tratamientos, se han producido progresos significativos en el establecimiento de los resultados más adecuados para evaluar el curso clínico de los pacientes. En esta revisión literaria se resumen los avances en los resultados a largo plazo del LES, a través del análisis de la lesión orgánica crónica, la mortalidad, la utilización de la atención sanitaria y la calidad de vida, todos los cuales son aspectos sociosanitarios de gran trascendencia. Suele repetirse el dato sobre la supervivencia de los pacientes con LES a mediados del pasado siglo, que

era solo del 50% pasados 7 años del inicio de la enfermedad (J Chronic Dis 1955;1:12). No obstante, en la actualidad, la tasa de mortalidad estandarizada ha mejorado de forma apreciable en las últimas dos décadas y las comorbilidades que pueden afectar la evolución de los pacientes son objeto de mucha mayor atención que en otros tiempos porque, todavía, la nefritis lúpica, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad relacionada con infecciones, especialmente en mujeres y minorías raciales, sigue siendo un problema importante. En el tiempo actual, debe destacarse la aparición de diferentes fármacos para el tratamiento del LES, dirigidos de forma selectiva sobre una diana específica que actúa sobre mecanismos fisiopatológicos concretos del paciente, respetando en gran medida el resto de su sistema inmune. Ahora, la prevención del daño crónico acumulado empieza precozmente, tras el diagnóstico y rápida consecución de la remisión. Las estrategias de tratamiento centrado en objetivos concretos se combinan con medidas de soporte, tales como un control estricto de la tensión arterial y el manejo del riesgo metabólico y cardiovascular. La clinimetría del LES se está consolidando y permite un mejor control de los pacientes. Junto con las diferentes medidas de actividad inflamatoria, algo más recientemente se han desarrollado otras medidas de respuesta, en concreto, las medidas de remisión LLDAS y DORIS que se han validado como predictoras de menor daño acumulado, mejor calidad de vida y menor mortalidad. Los últimos fármacos incorporados, Belimumab, Voclosporina, Anifrolumab y Obinutuzumab han mejorado las tasas de remisión y contenido el progreso de la insuficiencia renal. En la actualidad, se plantea que la mejoría de la mortalidad del LES y de su curso evolutivo se basen en un planteamiento de “tratamiento por objetivos” precoz, con una aproximación agresiva reducción del riesgo cardio-metabólico. Los

tratamientos celulares emergentes, incluidos terapias CAR-T y relacionados con los linfocitos T ofrecen posibilidades de modulación del sistema inmune y remisión de la enfermedad.

Comentarios

Este es un artículo de “opinión”, correspondiente al tipo de publicaciones que incluye esta revista. Pero, tiene peso suficiente como para llevarnos a la reflexión sobre la situación actual relativa al pronóstico del LES y los instrumentos elaborados para la medición de la respuesta a los diferentes tratamientos utilizados. Por ahora estos instrumentos se aplican en el área de la investigación, pero seguro que también aportan ayuda al clínico en su práctica habitual.

PREVALENCIA, INCIDENCIA Y MANEJO EN EL MUNDO REAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN ALEMANIA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN REGISTRO DE DATOS

Alexander T, Sewerin P, Strangfeld A, et al. *Rheumatol Ther* 2025;12:237-254.

Este estudio retrospectivo, observacional, de una cohorte longitudinal, utilizó los datos de las solicitudes alemanas del WIG2 GmbH Scientific Institute for Health Economics and Health System Research database, entre enero 2011 y diciembre 2019. La base de datos WIG2 ha demostrado disponer de datos representativos para el total de la atención sanitaria de la población con respecto a la edad, sexo y morbilidad. Esta información puede extrapolarse a los datos de la población asegurada, evaluando la prevalencia e incidencia y de los patrones de tratamiento en una cohorte de casos incidentes, en subgrupos ≥ 18 años con enfermedad incidente y ≥ 24 meses de seguimiento. El análisis

fue descriptivo. Sobre la base de los análisis epidemiológicos ($n = 3017$), la prevalencia anual del LES por 100.000 fue aumentando progresivamente desde 40'47 en 2012 a 59'87 en 2019 en la población asegurada. En contraste, la incidencia anual de LES era relativamente estable, oscilando desde 8'83 en 2012 a 8'86 en 2019. En la cohorte de casos incidentes ($n = 941$), basado en el análisis de la secuencia de fármacos (SOF) ($n = 681$), las interrupciones de > 60 días fueron frecuentes: 67'1%, 51'2% and 54'9% en SOF1, SOF2 y SOF3, respectivamente. Los glucocorticoides fueron la monoterapia más frecuente SOF1 (31'0% vs 0% en SOF2/SOF3); 30'0-70'0% de los pacientes recibieron terapia combinada a través de las SOFs. Aproximadamente, 50% de los pacientes en cada SOF recibieron un tratamiento antipalúdico (combinación de monoterapias). El empleo de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad fue bajo, con un rango entre 0'4% en SOF1 a 9'7% en SOF3. Los autores concluyen de sus datos que se ha producido un aumento de la prevalencia de LES en Alemania, manteniéndose estable la incidencia, lo que sugiere que se ha dado una mejoría de la supervivencia de los pacientes. No obstante, los patrones de tratamiento no óptimos, incluido el empleo limitado de biológicos, refleja un alto nivel de necesidades no resueltas en el sentido de optimizar y personalizar los tratamientos en pacientes con LES en Alemania.

Comentarios

Este estudio evaluó la prevalencia e incidencia de LES en Alemania y exploró los datos en la vida real en las secuencias de tratamiento con los fármacos tal y como se prescriben en la práctica clínica. Los resultados concluyen falta de mejoría en el manejo del LES durante el periodo evaluado, con carencias frecuentes de tratamientos, junto con un empleo limitado de biológicos y mantenimiento de los glucocorticoides.

Esto supone una atención sanitaria por debajo de lo deseable en pacientes con LES en Alemania, lo que se traduce en la necesidad de mejorar y personalizar las opciones de tratamiento de los pacientes.

SECUKINUMAB EN LA NEFRITIS LÚPICA ACTIVA: RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO EN FASE III ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO (SELUNE) Y UN ESTUDIO DE EXTENSIÓN ABIERTO

Zhao MH, Molina FC, Aroca G, et al. *Rheumatology*, 2025, Epub ahead of print. PMID: 41092316.

El objetivo de este ensayo clínico (SELUNE) en fase III, controlado con placebo y aleatorizado, fue evaluar la eficacia y seguridad del secukinumab subcutáneo, combinado con la atención habitual, en pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa. El aspecto principal del estudio fue un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado con placebo, con doble enmascaramiento, con una duración prevista de 104 semanas, en pacientes con NL activa. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados a recibir secukinumab, 300 mg o placebo, durante las primeras 4 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento, junto con el tratamiento habitual para todos los pacientes. Los pacientes que completaron las 104 semanas del tratamiento establecido en el estudio principal fueron elegibles para la fase de extensión abierta, con una duración prevista de hasta 260 semanas y recibieron 300 mg de secukinumab cada 4 semanas. El resultado primario del estudio principal fue la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta renal completa (RRC) a la semana 52. Ambos estudios terminaron antes de su finalización, debido a los resultados de un análisis

lisis de futilidad, previsto con anterioridad, que mostró la ausencia de beneficio significativo del secukinumab sobre el placebo en el estudio principal. En este estudio se observó que la proporción de pacientes que alcanzaron RRC^A a la semana 52 fue inferior con secukinumab (24.2%) que con placebo (36.3%). No se vieron diferencias entre el secukinumab y el placebo en ninguno de los resultados finales secundarios del estudio principal. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en ambos grupos, el de secukinumab y el del placebo. En

el estudio de extensión, los resultados no fueron interpretables debido al bajo número de pacientes incluidos en el análisis de los datos (n = 31). En conclusión, el secukinumab no ha sido capaz de mostrar eficacia frente al placebo en pacientes con NL activa. El fármaco fue bien tolerado, sin que se evidenciaran problemas de seguridad.

Comentarios

La IL-17 estimula la producción de citoquinas inflamatorias por parte de las células renales, dando lugar a granulopoyesis y cambios en la función renal (Front Med (Lausan-

ne) 2021;8:654912). En consecuencia, la IL-17 puede contribuir a la progresión de la enfermedad y su inhibición puede suponer mejoría clínica en la NL (Cureus 2021;13:e20087). El secukinumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la interleucina -17A, con efecto inhibitorio de su acción. En base a algunas experiencias previas aisladas y su eficacia en la psoriasis y espondiloartropatías inflamatorias, se planteó el estudio SELUNE, que como se ha comentado no consiguió los resultados esperados, por lo que se interrumpió en una fase precoz de su desarrollo.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

ACTUALIZACIÓN EN AR

Alejandro Balsa y Petra Díaz del Campo Fontecha, en nombre del Grupo De Trabajo De La GUIPCAR. DOI: 10.1016/j.reuma.2025.502039. Reuma Clin Vol 22. Num 1. Enero 2026

Dado el tiempo transcurrido desde la publicación de la anterior GPC, y los avances importantes que han surgido en estos últimos años, la SER ha promovido su actualización y en septiembre de 2025 se ha publicado la nueva

«Guía para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide». La GUIPCAR ha incorporado también por primera vez la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Consta de 29 recomendaciones.

La GPC 2025 incorpora al sarilumab (bloqueador de la IL-6) para el tratamiento de la AR, así como el upadacitinib y el filgotinib, inhibidores de las janus

quinasas (JAK) que no estaban presentes en la edición anterior. Se sigue recomendando el metotrexate como fármaco de primera línea. Aunque ahora con la disponibilidad de los biosimilares se abren nuevas expectativas. Revisa las recomendaciones terapéuticas en pacientes que han fallado a un primer FAME biológico. Asimismo, se suprime la recomendación anterior del uso de tratamiento FAME convencional triple.

^A Respuesta renal completa: Una variable resultado compuesta, definida como la tasa de filtrado glomerular (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² y $\geq 85\%$ del basal o proteinuria de 24 horas/creatinina (UPCR) ≤ 0.5 mg/mg o adicionalmente, para el estudio principal, el paciente no debe haber dejado la medicación antes de la semana 52 y no debe estar recibiendo >10 mg/día de un equivalente de prednisona por ≥ 3 días consecutivos o por ≥ 7 días en total desde la semana 44 a la semana 52.

Se añaden los estudios que aportan nueva evidencia en el uso de los glucocorticoides (GC) y los nuevos tratamientos aprobados para la patología pulmonar intersticial en pacientes con AR (Nintedanib y Pirfenidona). También se han revisado los nuevos planteamientos en la gestión del riesgo de los inhibidores de JAK, tanto por la aparición de eventos cardiovasculares mayores y eventos tromboembólicos, como de tumores, siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se ha actualizado la evidencia de la asociación de los distintos tratamientos con el desarrollo de cáncer o la recurrencia de tumores en pacientes que lo habían tenido anteriormente, se han actualizado las recomendaciones vacunales incluyendo las vacunas del herpes zoster y el coronavirus y, por último, se han actualizado las recomendaciones del descenso de tratamiento en los pacientes en remisión prolongada.

Otro tema es la relevancia que tienen los pacientes para que participen en las decisiones sobre el tratamiento de su enfermedad. Con estas medidas se puede mejorar la adherencia al tratamiento. De ahí la inclusión en la GUIPCAR de los pacientes y los profesionales de enfermería.

Una de las conclusiones más importantes, es que se necesitan nuevos estudios que mejoren la calidad de la evidencia en algunas áreas, como la relación de infecciones y el tratamiento con FAME biológicos y dirigidos, sobre todo en pacientes que ya han tenido previamente una infección grave; se necesitan, como se ha comentado anteriormente, biomarcadores de respuesta que ayuden en la elección del tratamiento más adecuado y que se clarifique la relación entre eventos cardiovasculares y cáncer y los distintos inhibidores de las JAK.

Comentarios

La extensión y minuciosidad descriptiva de la guía hace innecesaria cualquier valoración. Sigue siendo una herramienta excelente para ayudar al profesional en la toma de decisiones.

MODULACIÓN NEUROINMUNE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: RESULTADOS A LOS 12 MESES DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

John Tesser, Angela Crowley, Jane Box al.: Reunión: Convergencia ACR 2025
NÚMERO DE RESUMEN: 2278.

Antecedentes/Objetivo: La modulación neuroinmune mediante estimulación eléctrica del nervio vago cervical izquierdo representa una nueva opción terapéutica para la artritis reumatoide (AR). Presentamos los resultados de eficacia y seguridad a 12 meses de un dispositivo implantable de estimulación del nervio vago para el tratamiento de pacientes con AR que ya han recibido terapia biológica (estudio RESET-RA).

Métodos: En este ensayo pivotal multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con respuesta inadecuada previa o intolerancia al menos a un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) biológico o sintético dirigido (FARMEb/ts) fueron asignados aleatoriamente a estimulación (tratamiento) o placebo. El criterio de valoración principal, la respuesta ACR20, se evaluó 3 meses después de la aleatorización. Después de 3 meses, el placebo se cambió a tratamiento, y todos los pacientes recibieron estimula-

ción durante el seguimiento abierto, con resultados reportados a los 12 meses. Los criterios de valoración secundarios incluyeron medidas de seguridad, puntuaciones de actividad de la enfermedad y uso de fármacos para la AR en combinación con estimulación.

Resultados: 242 participantes de 41 centros de estudio en EE. UU. obtuvieron su consentimiento y se sometieron a la implantación del dispositivo, seguida de una aleatorización 1:1 para recibir tratamiento o tratamiento simulado. Las características basales estaban bien equilibradas: edad media de 56 años, 86 % mujeres, duración de la AR de 12,4 años, 15 articulaciones dolorosas y 10 articulaciones inflamadas (28 articulaciones). En general, el 39 % de los pacientes había recibido tratamiento con exactamente un FAME b/ts previo, el 22 % con exactamente dos y el 39 % con tres o más. El 43 % de los pacientes estuvo expuesto a FAME b/ts con diferentes mecanismos de acción. A los 3 meses, un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de tratamiento presentó respuesta ACR20 (tratamiento: 35,2 % [43/122] frente a tratamiento simulado: 24,2 % [29/120]; $p = 0,0209$). Las tasas de respuesta continuaron mejorando para el grupo de tratamiento: 52,1% a los 6 meses, 51,7% a los 9 meses y 55,8% a los 12 meses. Las puntuaciones de actividad de la enfermedad mostraron una tendencia similar: el 49,3% alcanzó una actividad de la enfermedad baja o remisión en el DAS28-CRP, el 47,4% alcanzó una actividad de la enfermedad baja o remisión en el CDAI y el 77,3% alcanzó una respuesta buena/moderada EULAR a los 12 meses. Se permitió el aumento de la terapia de estimulación con ab/tsDMARD sin restricciones después de la parte controlada de participación de 3 meses. A los 12 meses, solo

el 24,8% de los pacientes agregó ab/tsDMARD a la terapia de estimulación y el 97,5% de todos los pacientes persistieron con la terapia de estimulación. El procedimiento de implante fue bien tolerado, con una tasa de efectos adversos graves del 1,7%, todos ocurriendo durante el período perioperatorio. El evento adverso relacionado más común fue la paresia transitoria de las cuerdas vocales que se presentó como ronquera después del procedimiento de implante. La estimulación fue bien tolerada, con pocos eventos leves, como dolor o alteraciones del sueño. Estos se controlaron generalmente mediante el ajuste de la dosis de estimulación. No se produjeron muertes ni efectos adversos imprevistos del dispositivo.

Conclusión: RESET-RA cumplió con sus criterios de valoración principales de eficacia y seguridad, demostrando que la modulación neuroinmune mediada por el nervio vago mediante estimulación eléctrica utilizando un dispositivo implantable es bien tolerada con una eficacia duradera durante 12 meses entre adultos con enfermedad AR activa y respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un b/tsDMARD.

Comentarios

Adelantamos en un número anterior seguir la evolución de la modulación neuroinmune y encontramos este artículo con los favorables resultados de un año de seguimiento, que ha permitido a esta técnica de modulación neuroinmune del nervio vago con un dispositivo tipo Set-Point ser **aprobada por la FDA** para el tratamiento de la Artritis Reumatoide Refractaria. También en este mismo foro se presentó otro artículo sobre este mismo grupo de pacientes y técnica en el que se demostró que esta técnica

también retrasa y disminuye el daño estructural en RNM. (ACR Convergence. Octubre 2025. Abstract:2614).

EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO AURICULAR TRANSCUTÁNEO EN LA ACTIVIDAD PATOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO PILOTO

Yuichiro Fujieda, Kaoru Murakami, Hiroki Tanaka et al: Convergencia ACR 2025. Martes, 28 de octubre de 2025
NÚMERO DE RESUMEN: 2289.

Antecedentes/Propósito: La estimulación del nervio vago (VNS) ha surgido como una estrategia terapéutica para la AR, de la que deriva la estimulación del nervio vago auricular transcutáneo (TAVNS). Este estudio tiene como objetivo investigar los efectos de los TAVNS sobre la actividad de la enfermedad, el dolor y la inflamación en pacientes con AR.

Métodos: Este estudio clínico exploratorio y abierto incluyó a pacientes diagnosticados con AR que requirieron modificación del tratamiento. Los participantes recibieron tratamientos diarios de taVNS (25Hz, 1-10mA, 1 hora/día) durante 12 semanas. Las evaluaciones clínicas, se hicieron en las semanas 4, 8 y 12.

Resultados: Se incluyeron Siete pacientes con AR (edad media: 61,9 años; 100% mujeres). Las puntuaciones basales de actividad de la enfermedad fueron las siguientes: mediana de CDAI [IQR] 24 [12:49,5], SDAI 25,1 [12,4:49,8], DAS28-VS 4,66 [3,92:5,16], DAS28-CRP 3,94 [3,16:4,62], recuento articular

sensible 5 [4:21], recuento articular inflamado 5 [2:14], VA 24 [12:49,5]. Tras 12 semanas de taVNS, las puntuaciones de actividad de la enfermedad mostraron una tendencia decreciente; sin embargo, las diferencias no alcanzaron una significación estadística. El análisis proteómico mediante el ensayo SomaScan® reveló que la Proteína X estaba significativamente aumentada tanto en pacientes con AR como en ratones CAIA (Artritis inducida por colágeno) tras el TAVNS. Cabe destacar que los niveles plasmáticos de Proteína X aumentaron significativamente en ratones CAIA tratados con taVNS ($1007,0 \pm 49,4$) en comparación con ratones CAIA no tratados ($886,5 \pm 13,5$, $p=0,02$). En cambio, no se observaron cambios significativos en proteínas inflamatorias relacionadas con la patogénesis de la AR (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17A, GM-CSF) ni en neuropéptidos asociados al dolor (Sustancia P, CGRP, β -Endorfina, Enkefalina, Neuropéptido Y).

Conclusión: La proteína X modula las vías inflamatorias, especialmente mediante la señalización de STAT1. Los hallazgos preliminares sugieren una posible asociación entre el taVNS y la actividad de la enfermedad en la AR, posiblemente involucrando la señalización de la Proteína X y STAT1.

Comentarios

También presentamos este otro artículo realizado en Japón sobre otra técnica de estimulación autoinmune a través del nervio vago a nivel auricular, que también produjo beneficio en los pacientes con AR.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. ¿EN QUÉ PACIENTES PODRÍAN INDICARSE?

Cindy Marques C, Moulis G, Roussotte M et al. Am J Hematol. 2025; 100:1972–1982. <https://doi.org/10.1002/ajh.70052>

Se dispone de escasos datos sobre la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) en el tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI) de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y/o con síndrome antifosfolípido (SAF).

Este estudio de un hospital francés valoró de modo retrospectivo la eficacia y seguridad de los AR-TPO en 80 pacientes adultos con PTI (cifra de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, edad > 18 años; 59/80 mujeres), seguidos entre 2012 y 2024, que fueron divididos en tres grupos: (1) 37 pacientes con LES sin anticuerpos antifosfolípidos (AAF); (2) 27 pacientes con LES y presencia de AAF, sin antecedentes de eventos trombóticos (ET) arteriales o venosos; y (3) 16 pacientes con SAF.

Del total de pacientes, 39 (48,8%) recibieron eltrombopag, 14 (17,5%) romiplostim y 27 (33,8%) ambos AR-TPO de modo

secuencial. Se definió respuesta completa (RC) un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia; y respuesta (R) un recuento $\geq 30 \times 10^9/L$ con un aumento al menos del doble del basal y ausencia de hemorragia. A excepción de un paciente, todos recibieron esteroides como tratamiento inicial; además, 60 pacientes (75%) fueron tratados con IGIV, mientras que rituximab se indicó en 37 casos (46,3%).

La respuesta global (RC más R) de la PTI fue del 78,8%: 49 (61,3%) RC y 14 (17,5%) R, mientras 17 (21,3%) no mostraron respuesta tras la primera administración del agonista. La respuesta por grupos fue la siguiente: 91,9% (LES sin AAF), 77,7% (LES con AAF, sin ET); 50,1% (SAF). El tamaño muestral no permitió extraer conclusiones sobre una posible diferencia en la eficacia de romiplostim vs eltrombopag.

En relación con los episodios trombóticos tras el inicio del tratamiento con AR-TPO, 17 (21,3%) pacientes presentaron 21 ET (7 venosos y 14 arteriales), incluyendo 3 casos de SAF catastrófico (SAFC). Diez de los 17 pacientes (58,8%) tenían antecedentes de uno o varios ET.

La tasa de ET fue del 8,1% en el grupo con LES sin AAF, del 22,2% en el grupo con LES con AAF sin trombosis previa y del 50% en pacientes con SAF. La naturaleza de los episodios trombóticos difirió entre los tres grupos: 3 pacientes

con LES sin AAF presentaron 2 ET arteriales y 2 venosos; 6 pacientes con LES con AAF sin ET previos, 5 ET arteriales y 4 venosos; y 8 pacientes con SAF, 7 arteriales y solamente uno venoso. Los ET fueron graves, incluyendo trombosis venosa cerebral, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus isquémico y tres casos de SAF catastrófico (SAFC). En tres pacientes los eventos trombóticos fueron mortales (incluido un caso de SAFC).

En 12 pacientes con trombosis relacionada con el tratamiento con AR-TPO se decidió continuarlo en combinación con un anticoagulante y/o un antiagregante plaquetario. En relación con las recaídas trombóticas en los pacientes evaluables, fueron más frecuentes en pacientes con AR-TPO en quienes se añadió AAS (2 de tres pacientes) respecto a aquellos que recibieron un anticoagulante (1 de 8).

Comentarios

Los autores sugieren que los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) pueden ser eficaces y seguros en la PTI asociada con LES que no presentan positividad de anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, su indicación debe considerarse cuidadosamente en presencia de factores de riesgo trombótico o positividad de AAF, y deben evitarse en pacientes con SAF. Cuando se produce un evento trombótico, el riesgo de recaída es bajo cuando se asocia un anticoagulante al AR-TPO.

La trombocitopenia inmune (PTI, $< 100 \times 10^9/L$) se observa en un 10%-20% de los pacientes con LES, con frecuencia tiene un carácter leve o moderado y no suele precisar tratamiento. El LES puede asociarse con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en un tercio de los casos y con un síndrome antifosfolípido (SAF secundario) en el 10%-30% de los pacientes lúpicos. La trombocitopenia también es una manifestación hematológica del SAF y se incluye entre los criterios de clasificación actuales.

Los mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia del LES son comunes a los de la PTI primaria y la secuencia terapéutica es similar: esteroides, con o sin IGIV, asociados a hidroxicloroquina, y como segunda línea inmunomoduladores y/o rituximab, debiendo evitarse si es posible la esplenectomía.

Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (AR-TPO) constituyen una línea de tratamiento en la PTI primaria que no ha respondido a esteroides y/o IGIV, y su eficacia es superior al 70%. En los pacientes con LES y/o SAF existe escasa información sobre su indicación y sobre los resultados en términos de eficacia y seguridad (riesgo de trombosis venosa o arterial, fundamentalmente).

Aunque en el estudio que estamos comentando la respuesta global a los AR-TPO fue elevada, los autores señalan el desarrollo de un significativo número de episodios trombóticos, con riesgo vital en algunos casos. La incidencia de eventos vasculares en la PTI primaria tratada con AR-TPO (eltrombopag o romiplostim) es de un 5%. Aunque no existen datos suficientes o contrastados en pacientes con LES y/o SAF, en el estudio francés el porcentaje de ET fue claramente superior a esta cifra.

A pesar de lo que acabamos de mencionar, en los pacientes de la serie con LES sin AAF la tasa de respuesta de la trombocitopenia fue elevada y el desarrollo de episodios trombóticos fue (rela-

tivamente) bajo (menor al 10%). Además, dos de tres pacientes con trombosis tratados con AR-TPO y anticoagulación se mantuvieron libres de recurrencia trombótica. Como contraste, una cuarta parte de los pacientes con LES con AAF y la mitad de aquellos con SAF presentaron trombosis (además, en este último grupo se observó una respuesta favorable de la trombocitopenia a los AR-TPO solamente en la mitad de los pacientes). Es interesante reseñar que, si bien en los dos primeros grupos el territorio vascular afecto mostró proporcionalidad entre el árbol venoso vs arterial, en los pacientes con síndrome antifosfolípido el evento trombótico tuvo lugar fundamentalmente en el territorio arterial.

En relación con las recaídas trombóticas asociadas a los AR-TPO, en caso de decidir continuar con el agonista, los resultados del estudio sugieren que deben asociarse a un anticoagulante hasta valorar la realización de una esplenectomía. No obstante, debe recordarse que la esplenectomía en pacientes con LES y/o SAF, aunque suele ofrecer una buena respuesta de la trombopenia, que se prolonga en el tiempo, también se ha asociado con una tendencia a un mayor riesgo trombótico arterial (Eur J Intern Med. 2004; 15:162-167. doi: 10.1016/j.ejim.2004.03.005). Aunque la plasmaféresis no se recomienda en la trombocitopenia de base inmune, el recambio plasmático se encuentra entre los tratamientos de elección en la trombocitopenia del paciente con SAF catastrófico (Curr Rheumatol Rep. 2015; 17: 14; doi: 10.1007/s11926-014-0494-8).

Por todo lo que antecede, en el futuro se podrían considerar nuevos enfoques terapéuticos en pacientes con LES/SAF y trombocitopenia grave refractaria con riesgo hemorrágico, como fostamatinib (SROT o spleen tyrosine kinase inhibidor), que en pacientes con trombopenia inmune primaria refractaria ha mostrado una baja tasa de trombosis comparado con los

agentes trombopoyéticos (romiplostim, eltrombopag y avatrombopag) (Hematology. 2025; 30:2456687. doi: 10.1080/16078454.2025.2456687. Acta Haematol. 2024; 147:333-343. doi: 10.1159/000533175). Otra alternativa a considerar en estos casos podrían ser los inhibidores de tirosina quinasa de Bruton como rilzabrutinib (Eur J Haematol. 2025; 115:4-15. doi: 10.1111/ejh.14425).

En conclusión, los autores de este estudio parecen ofrecer datos favorables sobre la eficacia y seguridad del uso de AR-TPO en la trombocitopenia refractaria al tratamiento convencional de pacientes con LES sin anticuerpos antifosfolípidos, antecedentes trombóticos ni SAF asociado, mientras que los resultados desaconsejan el uso de estos fármacos en pacientes con SAF. Por último, en pacientes que presentan un evento trombótico relacionado con un AR-TPO, la asociación con un anticoagulante podría estar indicada mientras se plantean alternativas que impliquen un balance beneficio/riesgo más favorable, lo que podría incluir la esplenectomía o, en último término, el uso compasivo o dentro de un ensayo clínico de alguno de los fármacos que acabamos de mencionar.

LOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA (ACOD) PODRÍAN TENER INDICACIÓN EN LA TROMBOPROFILAXIS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN AUSENCIA DE TRIPLE POSITIVIDAD SEROLÓGICA

Nicoletto M, Ferrannini G, Galli E et al. Pol Arch Intern Med. 2025; 135 (6): 17006. doi:10.20452/pamw.17006.

Los autores realizan una revisión sistemática y metanálisis sobre la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales de acción di-

recta (ACOD) y de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) con positividad de uno o dos anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y siete estudios observacionales en el período 2010-2024, sumando un total de 439 pacientes tratados con ACOD y 481 con AVK. En los ECA, la duración del seguimiento osciló entre 7 y 35 meses, mientras que en los estudios de cohorte fue mayor, entre 16 y 96 meses.

No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia de la trombosis entre los dos tratamientos (RR, 0,78; IC 95%, 0,36–1,69), si bien existió divergencia entre los resultados obtenidos en los ECA (tendencia a un mayor riesgo de recurrencia (RR, 2,54; IC 95%, 0,61–10,59) y los estudios observacionales (RR, 0,6; IC 95%, 0,25–1,39). Sin embargo, considerando solamente los estudios con un seguimiento de los pacientes similar, la eficacia de ambos brazos, ACOD vs AVK, en la trombopprofilaxis secundaria fue comparable (RR, 1,02; IC 95%, 0,43–2,43).

Al analizar los subgrupos según el árbol vascular afecto, la recidiva trombótica arterial tuvo lugar en 16 de 439 pacientes con ACOD y en 14 de 481 que recibieron AVK, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos (RR, 1,27; IC 95%, 0,47–3,38), si bien los ECA mostraron una tendencia a una mayor eficacia en la prevención de la recurrencia en el caso de los AVK (RR, 5,09; IC 95%, 0,93–27,9). En cuanto a la recidiva trombótica venosa, ocurrió en 10 de 439 tratados con ACOD y en 29 de 481 que habían recibido AVK, sin diferencias entre ambos grupos de anticoagulantes (RR, 0,55; IC 95%, 0,25–1,22).

Dos ECA y seis estudios observacionales ofrecieron información sobre el riesgo hemorrágico (hemorragia mayor definida mediante criterios de la OMS). Al analizar esta variable, 15 de 287 pacientes

en el grupo ACOD y 25 de 367 del grupo AVK sufrieron episodios hemorrágicos, si bien no se observaron diferencias entre grupos (RR, 0,78; IC 95%, 0,3–2,05).

Los autores concluyen que los ACOD podrían ser una alternativa eficaz y segura a los AVK en el manejo de pacientes con SAF y positividad de AAF única o doble.

Comentarios

Mientras que los antagonistas de la vitamina K (AVK) son una terapia anticoagulante establecida en pacientes con SAF con triple positividad serológica, la estrategia antitrombótica óptima en pacientes con positividad única o doble de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) continúa siendo objeto de debate.

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

En otro sentido, cabe preguntarse si la optimización farmacológica del paciente en tratamien-

to con un ACOD puede reducir el riesgo de recurrencia trombótica arterial en el SAF de alto riesgo serológico y/o que ha tenido un primer episodio trombótico arterial. Para contestar esta cuestión, un reciente metanálisis ha señalado que el aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con ACOD se ha visto reducido mediante el uso asociado de un antiagregante (doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152741).

Volviendo al metanálisis que nos ocupa, su objetivo ha sido, en definitiva, tratar de conocer si existe un lugar en el que ubicar los ACOD en la trombopprofilaxis secundaria de pacientes con SAF. Así, los autores tratan de evaluar si estos nuevos anticoagulantes podrían tener indicación en pacientes con un perfil serológico de riesgo bajo o moderado, con la premisa de la existencia de potenciales ventajas de los ACOD sobre los AVK, que incluirían un rápido inicio de acción, un efecto anticoagulante estable y predecible, no precisar de la realización de controles analíticos y, finalmente, un menor riesgo de sangrado intracraneal. Otra razón, no menor, es que el SAF se diagnostica con frecuencia en población joven, y por tanto el riesgo hemorrágico potencial acumulado a lo largo de los años podría ser más elevado con el uso de AVK.

Un subanálisis de un metaanálisis de 2022 por Wu et al había señalado previamente que en los pacientes con un perfil de AAF simple o doble positivo el riesgo de recurrencia de la trombosis o el sangrado mayor era similar en los tratados con AVK vs ACOD (Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022; 33: 389401). El metanálisis que estamos revisando concluye que los ACOD serían eficaces en la prevención de la recurrencia de

la trombosis arterial en pacientes con SAF y positividad de AAF simple o doble, si bien este hallazgo no se confirma de modo fehaciente en el caso de los ensayos clínicos controlados, que señalan una tendencia a una mayor protección con el uso de AVK. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que ninguno de los ECA fue diseñado específicamente para incluir pacientes con positividad de AAF simple o doble, quienes, por otro lado, representaron menos del 50% de la población incluida en estos estudios. Además, el porcentaje global de recidivas arteriales en ambos brazos de tratamiento fue bajo: 3,6% con ACOD vs 2,9% con AVK. En todo caso, los autores señalan que estos resultados deben interpretarse con precaución y recuerdan que las recomendaciones EULAR vigentes desaconsejan el uso de ACOD en pacientes con SAF por un mayor riesgo de trombosis arterial respecto a los AVK. Por otro lado, el metanálisis señala una eficacia similar de los ACOD frente a los AVK en la prevención de la recurrencia trombótica venosa.

Finalmente, los ACOD se mostraron como fármacos seguros, con una baja proporción de episodios hemorrágicos mayores, alrededor de un 20% inferior al brazo de pacientes con AVK, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Debe señalarse que solamente cuatro de once estudios indicaron el tiempo en rango de anticoagulación (TTR) con AVK, que fue de un 60%, mientras el consenso indica que debe mantenerse idealmente en un valor superior al 70%.

Los autores del metanálisis concluyen que los ACOD pueden tener un lugar en la profilaxis de la recurrencia trombótica en el SAF de bajo riesgo serológico y sugieren indicar un tratamiento anticoagulante personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta la posible existencia de otros factores protrombóticos y el riesgo estimado de sangrado.

UTILIDAD Y FENOTIPOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO BASADOS EN LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NO CLASIFICATORIOS

Cabrera-Marante O, Pleguezuelo D, Garcinuño S et al. *Front. Immunol.* 16:1636171. doi: 10.3389/fimmu.2025.1636171.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por episodios trombóticos y/o morbilidad gestacional en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los criterios de clasificación del SAF incluyen la presencia de al menos uno de los siguientes AAF clasificatorios (AAFc): anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o antibeta-2 glicoproteína I (aB2GPI).

El estudio evalúa la prevalencia y asociación de los AAF clasificatorios (AAFc) y no clasificatorios (AAFnc) con los eventos clínicos del SAF. Se estudiaron 838 pacientes adultos con manifestaciones clínicas del síndrome, de los cuales 715 presentaron episodios trombóticos y 130 morbilidad obstétrica. Además de los isotipos IgM e IgG de los AAFc aCL y aB2GPI y del anticoagulante lúpico, se determinaron como AAFnc los siguientes: IgM e IgG antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) e IgA aB2GPI. La edad media de los pacientes fue de 53 años, la mitad eran mujeres. El evento trombótico más frecuente fue la trombosis venosa profunda, en el 40.9% de los pacientes.

Se estudió un grupo control, donde la prevalencia de AAFc fue del 9.5% y la de los AAFnc en torno al 5%. En los pacientes con SAF, la proporción de aquellos que eran positivos para al menos un AAFc fue del 22,3%, y cuando se añadieron los AAFnc este porcentaje ascendió al 37,4%.

La positividad de AAFc, aPS/PT y aB2GPI IgA mostró una asociación significativa independiente con los eventos trombóticos (OR: 2.40, 2.36 y 2.53, respectivamente). La positividad de IgA aB2GPI supuso el único AAF asociado de modo significativo con cinco tipos de eventos trombóticos (trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, ictus, infarto agudo de miocardio y trombosis arterial).

En relación con el SAF obstétrico, los AAF más relevantes fueron los isotipos IgM de los AAFc (OR: 36.04) y los IgG e IgM aPS/PT (OR: 4.4), mientras el resto de AAF no mostraron asociación en el análisis multivariado.

Comentarios

Los autores señalan que la asociación entre los AAF no clasificatorios (AAFnc) y los criterios de Sydney es igual de relevante que cuando se consideran solamente los AAF clasificatorios o clásicos (AAFc), tanto en el SAF trombótico como en el obstétrico. Además, el perfil de AAF parece diferir con la presentación clínica del síndrome.

Un hallazgo interesante del estudio es que la positividad serológica en pacientes con criterios clínicos de SAF que presentaban al menos un AAFc se duplicó cuando se determinaron los AAFnc, lo que lleva a pensar que el síndrome podría estar infradiagnosticado. En este sentido, en 2003, G. Hughes y M.A. Khamashta acuñaron el término de "SAF seronegativo" para pacientes con manifestaciones clínicas de SAF y negatividad persistente de los AAFc. En 2012 describimos que las manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF seropositivo y seronegativo eran similares (el grupo seronegativo lo definimos en base a criterios clínicos similares a los que hoy forman parte de la clasificación ACR/EULAR 2023) (Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies -the so-called 'seronegative APS'. *Ann Rheum Dis.* 2012;

71:242-4). Cuando determinamos en esta serie los AAFnc (IgA, IgG, e IgM aCL; IgA, IgG, e IgM anti-β2-GPI; IgG e IgM antifosfatidilserina; IgG and IgM aPS/protrombina; IgG anti-β2-GPI dominio-I IgG; IgG e IgM antifosfatidiletanolamina e IgM e IgG anticardiolipina/vimentina) observamos que un tercio de los pacientes con sospecha de SAF seronegativo presentaban positividad de alguno de estos AAF no clasificatorios (Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. J Rheumatol. 2017; 44:1597-1602).

Los autores señalan que la discrepancia o heterogeneidad en los resultados publicados referidos a la prevalencia y relevancia de los AAFnc podría deberse en primer término a una falta de estandarización de los kits de inmunoensayo, y también podría influir

la proporción de pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas al SAF.

En el estudio, todos los isotipos de anticuerpos IgG, así como los IgM aPS/PT e IgA aB2GPI mostraron una asociación significativa con los criterios clínicos de Sydney, mientras que los isotipos IgM presentaron una baja correlación con las manifestaciones trombóticas del síndrome. Sin embargo, en el SAF obstétrico, los isotipos IgM de los AAFc y aPS/PT (IgG e IgM) fueron los más relevantes. En este sentido, estudios previos han señalado que los AAF aPS/PT presentan una correlación significativa con el desarrollo de pérdidas embrionarias y fetales y con complicaciones durante el embarazo, incluyendo prematuridad.

Por otro lado, en pacientes con SAF asociado a enfermedades sistémicas, los anticardiolipina IgG y

los aPS/PT fueron los que mejor correlación presentaron con las manifestaciones vasculares del síndrome. Los autores recuerdan que los anticuerpos frente a aPS/PT pueden ser relevantes en la estratificación del riesgo trombótico (particularmente arterial) en el SAF, al estar incluidos en el sistema de puntuación Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS).

Como conclusiones, los autores señalan que la determinación de IgA aB2GP1 y de IgM e IgG aPS/PT permite la identificación de pacientes con riesgo trombótico elevado y por ello deberían formar parte del estudio de los pacientes en quienes se sospecha que pueden presentar una forma de SAF seronegativa. Finalmente, los isotipos IgM de los AAFc y la determinación de aPS/PT (IgG e IgM) podrían tener particular interés en el SAF obstétrico.

ESCLERODERMIA



Raquel
Ríos
Fernández¹



Marta
García
Morales¹



Norberto
Ortego
Centeno²

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

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA NO ES SOLO COSA DEL INICIO: LO QUE NOS DICE LA COHORTE EUSTAR

Liubov Petelytska 1, Lorenzo Tofani 2, Arthiha Velauthapillai, et al. Ann Rheum Dis 2026 Jan 17: S0003-4967 (25) 04602-3)

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es uno de los factores más importantes que influyen en

el curso clínico de la esclerosis sistémica (ES), afectando de forma relevante a la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad. Aunque la prevalencia de EPI asociada a ES alcanza aproximadamente el 50 % a lo largo de la vida, la mayoría de los estudios disponibles se han centrado en análisis transversales o en casos de EPI presentes en la evaluación basal.

Existe una escasez de datos sobre la incidencia de EPI tras una TCAR basal normal, su evolución temporal y su impacto pronóstico. Asimismo, no está claro si la apa-

rición tardía de EPI representa un fenotipo más leve ni si la incidencia disminuye con la duración de la enfermedad. Esta incertidumbre ha contribuido a la falta de consenso sobre la necesidad de recribado sistemático.

El presente estudio tiene como objetivos estimar la incidencia anual de EPI de nueva aparición en pacientes con ES y TCAR basal normal en la cohorte EUSTAR, identificar los factores de riesgo asociados y evaluar el impacto de la EPI incidente sobre la progresión funcional y la mortalidad.

Se incluyeron pacientes con ES clasificados según los criterios ACR/EULAR 2013, registrados en la base de datos EUSTAR, con TCAR basal disponible sin signos de EPI y al menos una TCAR de seguimiento. Se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo derecho y aquellos con estado de EPI desconocido o datos inconsistentes.

La primera visita con TCAR disponible se consideró la visita basal. Según el estado de EPI, los pacientes se clasificaron como EPI prevalente, EPI incidente o sin EPI.

La variable principal fue la incidencia de EPI asociada a ES, expresada como tasa por 100 personas-año desde la visita basal y desde el inicio de la enfermedad. Las variables secundarias incluyeron la progresión funcional de la EPI basadas en la CVF y DLCO, y la mortalidad global.

De los 11601 pacientes incluidos, 6270 presentaban EPI prevalente. Entre los 5331 pacientes con TCAR basal normal, 1075 (20,2 %) desarrollaron EPI durante un seguimiento de 3,8 años. Los pacientes con EPI incidente eran en su mayoría varones, con ES cutánea difusa, positividad para ATA, disnea basal más intensa y valores inferiores de CVF y DLCO.

La tasa global de incidencia fue de 3,83 casos por 100 personas-año, con detección sostenida hasta 10 años desde la visita basal y hasta 15 años desde el inicio de la enfermedad.

La incidencia a un año y a largo plazo se asoció con edad avanzada, disnea NYHA ≥ 2 , marcadores inflamatorios elevados, debilidad muscular y positividad para ATA o anti-PM/ScI. La duración de la enfermedad no se asoció con la aparición de EPI.

La mortalidad fue mayor en la EPI prevalente, seguida de la EPI incidente y, finalmente, de los pacientes sin EPI. La EPI incidente presentó menor riesgo de progresión funcional que la EPI prevalente, pero un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes sin EPI.

Comentarios

Este estudio demuestra que la EPI de nueva aparición en la ES no es un evento infrecuente y puede desarrollarse de forma continua hasta una década después de una TCAR basal normal. La EPI incidente no representa un fenómeno benigno, ya que se asocia a un aumento significativo de la mortalidad, a pesar de una progresión funcional más lenta que la EPI prevalente. La identificación de factores de riesgo clínicos, funcionales y serológicos definen un fenotipo de alto riesgo que podría beneficiarse de estrategias de cribado intensificado y de intervenciones preventivas.

Todos estos hallazgos respaldan la necesidad de reconsiderar las estrategias actuales de seguimiento pulmonar en la ES. De todo ello podemos sacar varios mensajes claves:

- Un TCAR basal normal no descarta el riesgo futuro de EPI en la ES.
- El riesgo de EPI persiste durante muchos años, no solo en fases tempranas.
- La EPI de nueva aparición no es clínicamente benigna, ya que se asocia a mayor mortalidad.
- El seguimiento pulmonar debería repetirse de forma periódica, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN LA ESCLERODERMIA, ¿SE POTENCIAN ALGUNOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

Tskhakaia, I., Lema, D., Tsibadze, N. et al. Clin Rheumatol (2025). <https://doi.org/10.1007/s10067-025-07686-4>

Los efectos adversos asociados al uso de IBP se vienen destacando como un problema asociado al consumo de estos fármacos. Los pacientes con esclerodermia (SSc) son consumidores habituales de IBP porque presentan enfermedad

por reflujo gastroesofágico con mucha frecuencia (54-90%). ¿Qué pasa con los efectos adversos de los IBP en esta población? ¿Son muy frecuentes? ¿Son graves? Lo cierto es que son aspectos poco estudiados. Por otra parte, algunos de los posibles efectos adversos de los IBP, podrían verse potenciados en pacientes con ES. Los autores del artículo que comentamos hacen un estudio poblacional a fin de valorar si pasa esto con algunos de los posibles efectos adversos graves, en concreto: enfermedad renal crónica, osteoporosis, riesgo de Alzheimer y demencia vascular.

Para este estudio observacional retrospectivo, se utilizó la red de investigación global y multicéntrica TriNetX. La plataforma proporciona acceso a datos de 102 organizaciones sanitarias participantes de 14 países, que abarcan cientos de centros médicos y de investigación.

Se recogieron datos de enero de 2015 a enero de 2025. Se seleccionaron dos cohortes. El grupo de estudio estaba compuesto por pacientes con ES que utilizaban IBP, mientras que el grupo de control incluía pacientes con ERGE que utilizaban IBP. Cabe señalar que la base de datos no proporciona información sobre las dosis específicas de los medicamentos, la frecuencia de administración ni las vías de administración. Los resultados de interés fueron la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en general, ERC en estadio 3, ERC en estadio 4, ERC en estadio 5, enfermedad renal terminal (ERT), dependencia de diálisis renal, osteoporosis, demencia vascular y enfermedad de Alzheimer, definidas según los códigos correspondientes de la CIE-10. Se excluyó del análisis de resultados a los pacientes con antecedentes de cualquiera de las afecciones mencionadas.

Había 6800 pacientes en el grupo con SSc y PPI y 1 889 433 en el grupo con ERGE. Según los criterios de inclusión, la base de datos contaba con 15 278 pacientes con SSc. En ambas cohortes, la mayoría de los pacientes eran de raza blan-

ca. La distribución por edades fue similar entre los grupos, pero el grupo con ES tenía una proporción notablemente mayor de pacientes mujeres (84,1 % frente a 56,7 %, DME 0,6). El micofenolato mofetilo fue el inmunosupresor más recetado, utilizado en el 60 % de los pacientes con ES. Ambas cohortes mostraron un uso comparable de AINE (24 % frente a 24 %).

El estudio reveló que el 16,5 % de los pacientes con ES desarrollaron ERC tras iniciar el tratamiento con IBP, aunque solo un pequeño porcentaje progresó a ERC en estadio 4 o superior. Los resultados subrayaron un mayor riesgo de ERC en pacientes con ES en comparación con la cohorte con ERGE. Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, el riesgo atribuible (RA) de ERC fue del 2,8 %, con diferencias no significativas en la incidencia de estadios avanzados de ERC o dependencia de diálisis. Según los autores, dada la relación estable-

cida entre el uso de IBP y la enfermedad renal, es razonable suponer que los IBP contribuyen a aumentar el riesgo adicional a la susceptibilidad basal ya elevada en los pacientes con ES.

La osteoporosis fue significativamente más prevalente en la cohorte con ES, con una AR del 9 %. Esto concuerda con estudios previos que informan una alta prevalencia de osteoporosis en la ES. La malabsorción de calcio inducida por los IBP puede exacerbar esta vulnerabilidad, lo que refuerza aún más la necesidad de vigilar de cerca la salud ósea de los pacientes con ES. El análisis también reveló que un alto porcentaje de pacientes con ES había estado expuesto a esteroides.

Por el contrario, los pacientes con ES que tomaban IBP mostraron un riesgo ligeramente menor de padecer la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en comparación con el grupo con ERGE, con un RA de -0,7 % y -0,6 %, respectivamen-

te. Esto puede explicarse por varios factores [26,27,28]. Es posible que factores de confusión no medidos, como una supervisión médica más estrecha en los pacientes con ES o una edad de fallecimiento más temprana, hayan influido en este resultado.

Comentarios

Históricamente creo que se le ha dedicado poca atención a estudiar los posibles efectos adversos de los IBP en los pacientes con ES. Este estudio se centra en un aspecto muy interesante, conocer si esos posibles efectos adversos se ven potenciados por el hecho de padecer una ES. Al final, parece que los IBP parecen contribuir un poco al deterioro de la función renal y al desarrollo de osteoporosis.

Creo que es necesario hacer más estudios, posiblemente a partir de grandes bases de datos que nos aporten luz sobre este aspecto de los IBP en la ES.

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo
Muñoz
Medina ¹



Javier
de la Hera
Fernández ²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

ANTI-MDA5: TRATAR MÁS, ¿INFECTAR MÁS? ²

Yoshitaka Ueda 1, Naofumi Chinen 2, Kota Shimada, et al. Severe infection risk in triple and quadruple therapy for anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. Clin Rheumatol. 2025 Jun;44(6):2095-2100. doi: 10.1007/s10067-025-07445-5. Epub 2025 Apr 17.

La dermatomiositis asociada a los anticuerpos anti-MDA5 (MDA5-DM) habitualmente se caracteri-

za por un curso clínico grave, con una enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva de elevada mortalidad y refractariedad terapéutica. Los autores hacen hincapié en un tratamiento de inducción agresivo suele consistir en una terapia combinada que incluye glucocorticoides a dosis altas, ciclofosfamida intravenosa y un inhibidor de la calcineurina, conocida como terapia triple combinada (TCT). Sin embargo, un

subgrupo de pacientes presenta progresión clínica a pesar de esta estrategia, lo que ha motivado la incorporación de tratamientos adicionales, como son los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dando lugar a esquemas de terapia cuádruple combinada (QCT). Estudios recientes han demostrado la eficacia de los inhibidores de JAK, especialmente tofacitinib, en el control de la MDA5-DM refractaria.

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de infecciones graves y la mortalidad entre pacientes con MDA5-DM tratados con TCT y aquellos tratados con QCT durante la fase de inducción (primeras cuatro semanas). Para ello, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dos centros hospitalarios de Japón, incluyendo pacientes ingresados entre enero de 2016 y diciembre de 2024.

En total, se analizaron 24 pacientes, de los cuales 19 recibieron TCT y 5 QCT. La edad media global fue de 56 años y el 67% eran mujeres. Aunque las características basales fueron en general comparables, los pacientes del grupo QCT presentaron mayor gravedad clínica inicial, reflejada por una mayor necesidad de oxigenoterapia y valores significativamente más elevados de proteína C reactiva. Todos los pacientes recibieron glucocorticoides a dosis altas, ciclofosfamida intravenosa y un inhibidor de la calcineurina, y en el grupo QCT todos recibieron tofacitinib como inhibidor de JAK.

Los resultados mostraron una incidencia significativamente mayor de infecciones graves y una aparición más temprana en el grupo QCT en comparación con el grupo TCT. Mientras que el 26% de los pacientes tratados con TCT presentó al menos una infección grave, el 100% de los pacientes tratados con QCT desarrolló alguna infección grave durante el seguimiento. En particular, la infección por CMV fue notablemente más frecuente en el grupo QCT (80% frente a 16%), alcanzando significación estadística. También se observó una mayor proporción de infecciones bacterianas graves e infecciones fúngicas invasivas en el grupo QCT, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

En cuanto a la mortalidad, se registraron tres muertes en total: una en el grupo TCT y dos en el grupo QCT. Aunque la mortalidad global fue mayor en el grupo QCT,

las diferencias no alcanzaron significación estadística. Una de las muertes en el grupo QCT fue atribuida directamente a la progresión de la MDA5-DM, mientras que las restantes se relacionaron con complicaciones infecciosas.

El mayor riesgo observado en la QCT es coherente con la literatura previa sobre el perfil de seguridad de los inhibidores de JAK, especialmente en relación con infecciones oportunistas y reactivación de CMV. La elevada incidencia de infección por CMV sugiere que esta complicación podría ser particularmente relevante en pacientes con MDA5-DM tratados con esquemas que incluyan inhibidores de JAK, lo que respalda la necesidad de estrategias de monitorización sistemática y la consideración de profilaxis antiviral durante la fase aguda del tratamiento.

Comentarios

El estudio aborda una cuestión clínicamente muy relevante en la DM-MDA5, una entidad infrecuente, pero de extrema gravedad, como es la necesidad de escalada terapéutica en los pacientes que no terminan de ir bien donde el balance entre control de la enfermedad y riesgo infeccioso es particularmente delicado.

El hallazgo más llamativo es la incidencia universal de infecciones graves en el grupo de QCT, frente a una tasa considerablemente menor en el grupo de terapia triple. Aunque el tamaño muestral es reducido, especialmente en el grupo QCT, el hecho de que el 100% de estos pacientes desarrollara al menos una infección grave no se debe ignorar.

Sobre todo lo más relevante para el clínico es resaltar el alto porcentaje de infección por CMV, en el 80% de los pacientes tratados con QCT, sugiere que este esquema terapéutico sitúa a los pacientes en un nivel de inmunodepresión comparable al de poblaciones trasplantadas. Resaltar, por tanto, una estrategia proactiva en cuanto al control de infecciones, con la

necesidad de monitorización sistemática del CMV y probablemente del inicio de profilaxis antiviral en todos estos los casos.

Por último, dentro de los diferentes esquemas terapéuticos en la fase de inducción del MDA5 no olvidarnos del uso de las Inmunoglobulinas intravenosas que nos pueden servir de gran utilidad en los cuadros de mayor gravedad que necesiten intensificar el tratamiento inmunosupresor, que como hemos visto son los de mayor riesgo de infección, y en aquellos en los que por desgracia la infección ya esté presente en el momento de intensificar el tratamiento.

NO OLVIDEMOS LA IMPORTANCIA CADA VEZ MAYOR DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES CON AR ¹

Alina Purschke 1, Vera Zietemann 2, Peter Herzer, et al. Invasive fungal infections in patients with rheumatoid arthritis: an explorative analysis from the German RABBIT register. RMD Open. 2025 Nov 4;11(4):e005961.

El artículo parte de la idea de que las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son de una importancia creciente dada su elevada mortalidad y la dificultad del diagnóstico, siendo una enfermedad reconocida como prioridad en la OMS.

Se considera a priori que este tipo de infecciones son más frecuentes en la artritis reumatoide (AR) en el contexto de la propia autoinmunidad alterada, de las comorbilidades presentes y sobre todo de la medicación prescrita, los glucocorticoides (GC) y también los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) tanto los sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina), los sintéticos dirigidos (inhibidores de JAK), o los biológicos (anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas para controlar la inflamación).

Aun así, la evidencia es limitada y no existen guías europeas claras.

El objetivo de este estudio fue explorar las características y el tratamiento de pacientes con AR que desarrollaron una IFI dentro de la cohorte alemana RABBIT. Proporcionando una descripción detallada de las características de los pacientes, el tratamiento y la evolución de los casos de IFI, utilizando los informes de alta hospitalaria, además de los datos recopilados regularmente en el registro. Posteriormente se examinan las posibles asociaciones entre factores de riesgo seleccionados para la IFI mediante modelos ajustados.

Se trata pues de una cohorte longitudinal alemana entre los años 2001-2023 que recoge pacientes con AR que son tratados con alguno de los referidos FAME.

Se recogieron 69 IFI en 68 pacientes de un total de 106.629 pacientes-año de seguimiento con una incidencia del 0.65/1000 pacientes-año. El 80% fumadores. 91% con comorbilidades y el 69% con dos o más comorbilidades (siendo las más frecuentes cardiovascular, pulmonar, tumoral, enfermedad renal o DM)

El 84% de los pacientes tomaba GC. Aproximadamente dos tercios FAME biológicos o sintéticos dirigidos y el 63% FAME sintéticos convencionales

Las principales IFI descritas fueron infección por *P. jirovecii*, candidiasis invasiva o aspergilosis, manifestándose clínicamente como neumonía en el 83% de los casos. Frecuentemente presentaban coinfecciones bacterianas o virales.

En la evolución clínica un 67% requirieron ingreso en UCI con una letalidad de 35%. Los factores asociados a la mortalidad fueron la edad, las comorbilidades, la mayor duración de tratamiento de la AR y la ausencia de tratamiento con FAME previa.

En cuanto a los factores asociados al desarrollo de IFI se relacionaron con la edad, con el sexo varón, con el tabaquismo, más comorbilidades y menor funcionalidad física.

En el modelo multivariable se asociaba con edad, sexo masculino, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, EPOC, otra enfermedad autoinmune asociada y la dosis media de GC, mientras que los FAME no estuvieron asociados. Concluyen que las IFI son poco frecuentes, pero potencialmente mortales. Se presentan especialmente en pacientes con predisposición a la infección debido a comorbilidades relevantes, antecedentes de tabaquismo o ambas. Salvo por el uso de GC, el impacto general del tratamiento dirigido para la AR en el riesgo de IFI parece ser menos relevante que los demás.

Comentarios

Revisamos este artículo para valorar la necesidad de tener presente la infección fúngica en el paciente con enfermedad autoinmune tomando la presencia en una cohorte de AR y nos sirve de revisión de la situación en relación con la indicación de diferentes tratamientos

inmunosupresores. Existe una relación subjetiva en el sentir general de la relación de tratamientos biológicos y dirigidos con la aparición de diferentes procesos infecciosos, incluyendo fúngicos. Este trabajo intenta aclarar la situación en el contexto de la AR.

En pacientes con AR las infecciones fúngicas invasivas son infrecuentes, pero con una muy alta mortalidad, estando su aparición determinada principalmente por la fragilidad clínica del paciente y el caso del tratamiento con el consumo de corticoides más que por uso de terapias biológicas o dirigidas. Este trabajo sugiere que la estratificación del riesgo, por lo tanto, debería centrarse más en las comorbilidades y el daño orgánico previo que en el uso de terapias tipo FAME o biológicos. Por ello anima a vigilar al paciente por su situación basal más que por el tratamiento que se le indique para el control de su enfermedad.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan
González
Moreno



Inés
Losada
López

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

PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA EN LA ENFERMEDAD DE STILL

Erdem Bektas 1 2, Burcu Ceren Uludogan 3, Busra Firlatan Yazgan et al. *Rheumatology* (Oxford). 2026 Feb 4;65(2):keaf575. doi: 10.1093/rheumatology/keaf575.

La enfermedad de Still (SD) es una enfermedad autoinflamatoria que puede provocar síndrome de activación macrofágica (MAS), entidad potencialmente mortal. El papel de la procalcitonina (PCT) es controvertido y por ello se plantea este estudio, que pretende investigar si la PCT elevada se asocia con mayor actividad de la SD o mayor riesgo de

desarrollar MAS. Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años con SD sin infección documentada (con y sin SAM) (110 pacientes) y como grupos controles se incluyeron controles sanos (59 pacientes) y pacientes con bacteriemia documentada (56 pacientes). El estudio concluye que la PCT puede elevarse claramente en SD sin infección, dato que ya había sido demostrado en otros estudios, por ello PCT muy alta no siempre significa sepsis. Además, se observa que la PCT está más alta en los pacientes SD más inflamados y entre ellos los que desarrollan más SAM. Es importante también tener en cuenta en el estudio que los MAS por SD alcanzan niveles de PCT similares a los pacientes con bacteriemia.

Comentarios

Este estudio a pesar de sus limitaciones es interesante porque aborda un problema real en la práctica clínica, como es el hecho de determinar si la elevación de PCT en un paciente con enfermedad autoinflamatoria es por un cuadro infeccioso o puede ser por la enfermedad de base. Como limitaciones hay que tener en cuenta que es un estudio retrospectivo, llevado a cabo en un único centro y en el que la PCT de los pacientes incluidos se realizó a criterio del médico tratante.

Si bien es un artículo interesante, no valida la PCT como marcador robusto e independiente de MAS.

DEFINIENDO UNA NUEVA ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA MONOGENICA: SÍNDROME COPA

Clémence David 1,2, Nadia Nathan 3, Eslam Al-Abadi, ET AL. Ann Rheum Dis. 2025 Oct 25;85(3):547–557. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.013.

El síndrome COPA se describió por primera vez en 2015: mutaciones en heterocigosis del gen COPA

causaban inflamación pulmonar (EPID o hemorragia alveolar), artritis inflamatoria, enfermedad glomerular y títulos elevados de autoanticuerpos en 5 familias. Hasta la publicación de este estudio se habían descrito unos 70 casos en la literatura. Así, se ha caracterizado como una interferonopatía de tipo I, compartiendo un cuadro clínico solapable al de mutaciones de ganancia de función de STING1 (SAVI) sin haberse descrito hasta la fecha manifestaciones neurológicas.

En este trabajo los autores describen una cohorte internacional europea (que incluye centros españoles) de pacientes con síndrome COPA confirmado molecularmente para caracterizar mejor esta entidad.

En el análisis se incluyen 29 familias con mutaciones en COPA. En total 38 individuos presentaban síntomas sugestivos del síndrome COPA y 8 fueron portadores asintomáticos (penetrancia clínica aproximada de 83%). La mayoría (57.9%) eran mujeres, con una mediana de edad al inicio de los síntomas de 3 años (rango 0-50) y al diagnóstico molecular de 13 años (rango 0-57). En el momento del análisis, 89% seguían vivos con una mediana de edad de 14 años.

Todas las mutaciones estaban localizadas en el dominio WD40 de la proteína COPA, la mayoría (61%) con transmisión heterocigota dominante, con 5 casos de novo y 2 con mosaicismo somático. No se pudo objetivar una correlación genotipo-fenotipo, ni un fenotipo atenuado en aquellos con mosaicismo.

En cuanto a la clínica, 26% presentaban enfermedad de un solo órgano (principalmente pulmonar), mientras que la mayoría presentaban afectación de entre 2 y 6 órganos durante el seguimiento. Las principales manifestaciones clínicas fueron: a nivel respiratorio (la afectación más frecuente, 89%) la presentación más frecuente fue la EPID (41% con presencia de fibrosis en TC). La hiperplasia folicu-

lar (presente en todas las biopsias cuando se hicieron) y el infiltrado linfocítico fueron los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes). A nivel articular (segunda manifestación más frecuente, 61%), la manifestación más característica fue la poliartritis con afectación de articulaciones pequeñas, grandes y axiales. Otras manifestaciones frecuentes fueron la afectación cutánea (32%, predominantemente formas vasculares), renal (18%, principalmente en forma de glomerulonefritis pauci-inmune, algunos con anti-MPO positivos), cardíaca (21%), gastrointestinal (18%) y hepática (13%).

A nivel analítico destaca frecuente elevación de VSG (82%) con PCR normal o mínimamente elevada, con la huella de interferón positiva en todos los pacientes así como autoanticuerpos presentes en el 97% de los pacientes (principalmente ANA, anti-MPO, factor reumatoide y péptidos cíclicos citrulinados).

La mayoría de los pacientes recibieron al menos 2 inmunomoduladores, siendo los fármacos más utilizados los inhibidores de la JAK (principalmente baricitinib), con buena respuesta clínica, si bien se describe que 5/22 pacientes presentaron progresión a pesar del tratamiento. La mayoría de los que iniciaron estos tratamientos fue por fracaso a inmunosupresores previos.

Comentarios

Aunque se trata de una enfermedad de inicio fundamentalmente pediátrico, esta enfermedad se puede diagnosticar en la edad adulta como refleja el trabajo debido a su penetrancia variable. La presencia frecuente de autoanticuerpos y manifestaciones “típicas” de otras entidades como la afectación pulmonar, articular, o renal, pueden dificultar su diagnóstico, por lo que en adultos se debe sospechar en casos de agregabilidad familiar o de pobre respuesta a tratamientos estándar.

DERMATOLOGÍA



Manuel
Sánchez
Díaz



Salvador
Arias
Santiago

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

ANIFROLUMAB COMO NOVEDAD TERAPÉUTICA PARA EL LUPUS CUTÁNEO

de La Rochefoucauld J, Teboul A, Ait Abdallah N, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2026 Jan;94(1):235-238. doi: 10.1016/j.jaad.2025.08.092. Epub 2025 Sep 4. PMID: 40914462.

Anifrolumab, un fármaco biológico inhibidor del receptor de interferón de tipo I (IFN-I), está aprobado para el tratamiento del lupus sistémico en España. Sin embargo, cada vez tenemos más evidencia acerca de su potencial en el tratamiento del lupus cutáneo, con o sin manifestaciones sistémicas. Probablemente, anfrolumab sea el primer fármaco aprobado específicamente para el tratamiento del lupus cutáneo en nuestro país.

De La Rochefoucauld et al., presentan un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de anfrolumab en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo (LEC), así como identificar posibles factores predictores de respuesta terapéutica. Aunque la eficacia del anfrolumab ha sido demostrada en ensayos clínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), la evidencia específica en LEC y, especialmente, los determinantes de respuesta cutánea siguen siendo limitados.

El estudio incluyó a 57 pacientes con LES, de los cuales 47 presentaban LEC activo de cualquier subtipo (LEC agudo, subagudo, discoide o perniosis lúpica). Estos pacientes fueron tratados con anfrolumab intravenoso. Los autores

evaluaron la respuesta cutánea a los 6 meses mediante diversos criterios, incluyendo las respuestas CLASI-50 y CLASI-70, así como la respuesta completa o casi completa (CLASI 0/1). Asimismo, se analizaron variables clínicas, inmunológicas y terapéuticas basales, así como la retención del tratamiento y su perfil de seguridad.

Tras 6 meses de tratamiento, el 81% de los pacientes alcanzó CLASI-50, el 77% CLASI-70 y el 53% CLASI 0/1, con una mediana de tiempo hasta CLASI-70 y CLASI 0/1 de 6 y 7 meses, respectivamente. La eficacia fue comparable entre los distintos subtipos de LEC. La tasa de retención a los 6 meses fue elevada (82%), lo que sugiere una buena aceptabilidad del tratamiento en condiciones reales.

En el análisis de factores asociados a la respuesta, una mayor actividad cutánea basal (CLASI-A moderada o grave) y el uso previo de talidomida o lenalidomida se asociaron de forma independiente con una menor probabilidad de alcanzar CLASI 0/1 a los 6 meses. En cuanto a los biomarcadores relacionados con el IFN-I, no se encontró asociación entre los niveles basales de actividad de IFN- α y la respuesta terapéutica. Sin embargo, la persistencia de una actividad elevada de IFN- α a los 6 meses se relacionó de forma significativa con la consecución de CLASI 0/1.

En términos de seguridad, el 37% de los pacientes presentó algún acontecimiento adverso, incluyendo un 9% de eventos graves. Los autores concluyen que el anfrolu-

mab muestra una eficacia rápida y clínicamente relevante en el LEC, incluso utilizando criterios de respuesta exigentes, y sugieren que determinados parámetros clínicos e inmunológicos podrían ayudar a estratificar la probabilidad de respuesta, si bien estos hallazgos requieren confirmación en estudios específicos y de mayor tamaño.

Comentarios

Este estudio aporta información de gran interés al trasladar la evaluación del anfrolumab al escenario de la vida real, empleando, además, umbrales de respuesta cutánea más estrictos que los empleados hoy en día en ensayos clínicos. La elevada proporción de pacientes que alcanza la respuesta CLASI-70 y, especialmente, CLASI 0/1 refuerza el papel del anfrolumab como una opción terapéutica eficaz para el control del LEC refractario, independientemente del subtipo clínico.

Resulta particularmente relevante la identificación de factores predictores de respuesta, un aspecto clave en el contexto de terapias biológicas de alto impacto clínico y económico. La asociación negativa entre una alta actividad cutánea basal y la respuesta completa sugiere que el grado de inflamación inicial podría condicionar la reversibilidad del daño cutáneo. Desde el punto de vista fisiopatológico, los hallazgos relacionados con la actividad persistente del IFN- α son especialmente interesantes. Aunque los niveles basales no predijeron la respues-

ta, su persistencia a los 6 meses se asoció con mejores resultados cutáneos, lo que plantea hipótesis complejas sobre la dinámica del eje IFN-I durante el tratamiento y su valor potencial como biomarcador. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela y requieren validación en cohortes más amplias y, preferiblemente, en estudios específicamente diseñados para LEC aislado.

En definitiva, la publicación de esta amplia serie de casos nos pone en sobre aviso sobre cómo cambiará el panorama terapéutico del lupus cutáneo en los próximos años, con la incorporación de nuevas dianas terapéuticas, como la vía del IFN-I.

¿EL PÉNFIGO VULGAR, O LOS PÉNFIGOS VULGARES? ANÁLISIS DE PERFIL DE CITOQUINAS EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR

Schwartz RR, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. *Front Immunol.* 2024 Dec 4; 15:1500231. doi: 10.3389/fimmu.2024.1500231. PMID: 39697331; PMCID: PMC11652493.

El pénfigo vulgar ha sido clásicamente considerado una enfermedad con una patogenia de predominio Th2, en la cual la producción de anticuerpos frente a las desmogleínas 1 y 3 producía eventualmente fenómenos de acantolisis en piel y mucosas. En el artículo publicado por Schwartz et al. Se realiza un estudio observacional transversal cuyo objetivo es caracterizar de forma exhaustiva el perfil sérico de citocinas y quimiocinas en pacientes con pénfigo vulgar (PV) y analizar el papel modulador de los alelos HLA asociados a susceptibilidad (DRB10402 y DQB10503) tanto en pacientes como en individuos sanos genéticamente predispuestos.

Se analizaron 116 pacientes con PV en distintas fases de actividad (activa o en remisión) y bajo diferentes regímenes terapéuticos, así como 29 controles

sanos, subdivididos en controles HLA-compatibles (portadores de alelos de susceptibilidad al PV) y controles HLA-no compatibles. Mediante una plataforma de arrays multiplexados se analizaron 20 citocinas y quimiocinas representativas de múltiples ejes funcionales: proinflamatorio (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α), Th1, Th2, Th9, Th17/Th22, regulador (IL-10), NK (IL-15) y quimiotáctico (IL-8, MCP-1, eotaxina).

Los resultados muestran una amplia heterogeneidad interindividual en los niveles séricos de citocinas en pacientes con PV, con concentraciones que oscilan desde valores indetectables hasta niveles extremadamente elevados, independientemente de la fase de actividad o del tratamiento. El análisis de clustering no supervisado identificó cinco patrones principales de activación inmunitaria, correspondientes a ejes Th17, Th2, Th1, proinflamatorio y quimiotáctico, observándose que la mayoría de los pacientes presenta activación predominante de uno o dos ejes, pero no de todos simultáneamente.

En términos globales, los pacientes con PV mostraron niveles séricos medios superiores a los controles para la mayoría de citocinas analizadas, alcanzando significación estadística especialmente para IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-15, IL-22 e IL-23. Sin embargo, al estratificar los controles según la presencia de alelos HLA de susceptibilidad, se observó que los controles HLA-compatibles presentan un perfil de activación inmunitaria parcial, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias, Th2, Th17 e IL-8 comparables a los observados en pacientes con PV, mientras que los controles HLA-no compatibles mostraron concentraciones significativamente más bajas.

Comentarios

Este trabajo constituye uno de los análisis más completos realizados hasta la fecha sobre el perfil de citocinas en pacientes

con PV, destacando tanto por su tamaño muestral como por su aproximación integradora. Frente a la visión clásica del PV como una enfermedad predominantemente dependiente de la vía Th2, los resultados apoyan un modelo más complejo, en el que existen múltiples ejes inmunitarios que pueden estar sobreexpresados en pacientes con PV (Th2, Th17, proinflamatorio y, en menor medida, Th1). Esto hace necesario replantear la idea del PV como una entidad clínica única.

La marcada heterogeneidad de los perfiles de citocinas observada refuerza, por tanto, la idea de que el PV no constituye una entidad inmunológica uniforme, sino un espectro de fenotipos inflamatorios diversos que convergerían bajo unas mismas manifestaciones clínicas. Este planteamiento es valioso, ya que nos ayuda a explicar la variabilidad clínica, la respuesta diferencial a tratamientos inmunosupresores y la eficacia dispar de terapias dirigidas en casos individuales.

Otro de los hallazgos más relevantes es la demostración de una activación inmunitaria parcial en individuos sanos portadores de alelos HLA de susceptibilidad, lo que sugiere que la predisposición genética condiciona un “estado inmunológico basal” alterado, insuficiente por sí solo para generar enfermedad clínica.

Desde la perspectiva terapéutica, los resultados respaldan un cambio en el abordaje de la enfermedad, planteando la opción de realizar tratamientos dirigidos, basados en el perfil inmunológico individual. En este contexto, la identificación de subgrupos de pacientes con predominio Th2 o Th17 podría ayudar a seleccionar candidatos para terapias biológicas específicas, como inhibidores de IL-4/IL-13 o del eje IL-23/IL-17, complementando o reduciendo la dependencia de la inmunosupresión sistémica inespecífica y de los tratamientos inhibidores de linfocitos B.

LA IMPORTANCIA VITAL DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA EN EL LUPUS ERITEMATOSO

Muñoz-Barba D, Martínez-Guillén L, de la Sierra Girón-Prieto M, et al. *J Dermatol.* 2026 Jan;53(1):117-125. doi: 10.1111/1346-8138.70010. Epub 2025 Oct 7. PMID: 41054977.

El lupus eritematoso cutáneo puede existir de manera aislada, o asociarse a criterios de afectación sistémica. A día de hoy, la mayor parte de estudios sobre la calidad de vida en pacientes con lupus, ya sea estrictamente cutáneo, o lupus sistémico, se han realizado desde una perspectiva tradicional. Esto es, mediante el uso de cuestionarios validados en puntos concretos de la enfermedad.

En el artículo que comentamos, Muñoz-Barba et al. evalúan el impacto del lupus eritematoso cutáneo (LEC) sobre las decisiones vitales mayores (“major life-changing decisions”, MLCs). Estas constituyen una aproximación novedosa en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, e incluyen la evaluación sobre decisiones personales, sociales y profesionales que han sido condicionadas en momentos vitales clave por enfermedades crónicas. Aunque el efecto del LEC sobre la calidad de vida ha sido ampliamente documentado, hasta la fecha no existían estudios que evaluaran la influencia específica de esta enfermedad sobre las decisiones vitales mayores.

Se llevó a cabo un estudio transversal que incluyó a pacientes adultos diagnosticados de LEC, independientemente del subtipo clínico, gravedad, duración de la enfermedad o tratamiento recibido. Los participantes completaron una encuesta basada en escalas tipo Likert previamente validada y diseñada para estudiar el impacto en los dominios de las decisiones vitales mayores, incluyendo el ámbito laboral, educativo, relaciones personales, paternidad/maternidad y otros aspectos vitales como hábitos diarios, vestimenta, ocio o

lugar de residencia. Paralelamente, se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y psicométricas clásicas.

Se incluyeron 63 pacientes, con una mayoría de mujeres (87,3%) y una edad media de 53,4 años. La duración de la enfermedad fue superior a dos décadas y un tercio de los pacientes cumplió criterios de afectación sistémica. Desde el punto de vista psicométrico, se objetivó una elevada carga emocional, con tasas altas de ansiedad, depresión y afectación de la calidad de vida.

En relación con las decisiones vitales mayores, los dominios más afectados fueron la modificación de los hábitos diarios, la elección de la vestimenta, el rendimiento laboral y la socialización. Más de dos tercios de los pacientes mostraron un impacto moderado o grave de la enfermedad en decisiones como adaptar su estilo de vida, limitar la interacción social, modificar la forma de vestir o evitar residir o viajar al extranjero. Otras decisiones relacionadas con el ámbito laboral, incluyendo el rendimiento profesional, las oportunidades de promoción y la jubilación anticipada también se vieron condicionadas por el LEC.

El análisis de factores asociados demostró que la presencia de daño cicatricial, la presencia de lesiones en el área facial, así como la asociación con lupus sistémico se relacionaron de forma significativa con una mayor alteración en las decisiones vitales mayores. Concretamente, la presencia de cicatrices por lupus se asoció con un mayor impacto en el ámbito laboral y reproductivo; mientras que la afectación facial se asoció con modificaciones en la forma de vestir; y la afectación sistémica, con un deterioro más marcado en el ámbito laboral y una mayor carga de síntomas depresivos. Los autores concluyen que el LEC ejerce un impacto profundo y acumulativo sobre decisiones vitales fundamentales y plantean la hipótesis de una posible ventana terapéutica de oportunidad, en la que una intervención precoz y efi-

caz podría reducir el daño irreversible y mitigar sus consecuencias vitales a largo plazo.

Comentarios

El presente estudio introduce un enfoque innovador al analizar el impacto del LEC en la calidad de vida desde una perspectiva longitudinal, desplazando el foco desde la afectación clínica inmediata hacia las consecuencias acumulativas de la enfermedad. Este planteamiento resulta especialmente interesante en aquellas enfermedades crónicas, donde la persistencia de los signos y síntomas de la enfermedad pueden condicionar la trayectoria personal y profesional de nuestros pacientes a largo plazo.

Uno de los hallazgos más relevantes es la asociación entre daño irreversible (cicatrices) y una mayor repercusión en términos de decisiones vitales mayores. Esto refuerza la idea de que el daño cutáneo permanente tiene un impacto psicológico y funcional superior al de la actividad inflamatoria aislada. Por ello, el tratamiento precoz e intensivo antes de la aparición de cicatrices debería ser un objetivo primordial en el manejo de nuestros pacientes. Este aspecto adquiere especial relevancia en pacientes jóvenes o con inicio precoz de la enfermedad, en quienes las decisiones laborales, reproductivas y sociales se encuentran en fases críticas de definición.

La afectación facial es igualmente un factor negativo clave en términos de impacto vital. Esto subraya la importancia de la visibilidad de las lesiones en la autoimagen, la estigmatización y el retraimiento social.

Aunque el diseño transversal del estudio limita la inferencia causal, los datos aportados permiten generar hipótesis sólidas sobre la existencia de una ventana terapéutica temprana, en la que el control precoz de la inflamación cutánea podría no solo mejorar los resultados clínicos, sino también prevenir las cicatrices y mejorar así el impacto vital acumulativo difícilmente reversible. De la enfermedad.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS ADVERSOS Y BROTES EN PLATAFORMAS DE VACUNAS COVID-19 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Louthrenoo W, Konsamun S, Tangkum P, et al. *Medicine (Baltimore)* 2026;105: e47509.

No se han llevado a cabo frecuentes análisis comparativos directos, entre los efectos adversos y los brotes, en las plataformas de vacunas frente a la COVID-19, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Este estudio, desarrollado en Tailandia, se planteó para comparar los efectos adversos y los brotes entre 3 diferentes plataformas de vacunas de la COVID-19. También se analizaron los factores de riesgo de brotes de LES tras la vacunación. Se incluyeron adultos con LES que habían completado dos dosis de las series primarias de vacunas COVID-19 (virus inactivados, vehiculizados por adenovirus y vacunas mRNA). Los pacientes se siguieron durante 3 meses tras la segunda dosis de la vacuna o hasta la terminación del estudio. El diagnóstico del LES se estableció según los criterios de clasificación ACR actualizados de 1997 o los criterios SLICC de 2012. La actividad del LES y los brotes se midie-

ron mediante el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K) y el Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLEDAI Flare Index (SFI), pero se utilizó la puntuación modificada del SLEDAI-2K (SLEDAI-2K clínico, sin contar datos analíticos) en lugar del original. Recibieron el virus inactivado, vehiculizado por adenovirus y vacunas mRNA, 69, 19 y 46 pacientes, respectivamente. La tasa de incidencia con su intervalo de confianza (IC) al 95%/por 100 meses-paciente no fue diferente para la presentación de efectos adversos totales (38.2 [27.6–53.0], 44.2 [23.8–82.2], y 49.3 [35.7–68.0], respectivamente, $p=.496$) ni para los brotes de actividad (10.4 [6.1–17.5], 14.6 [6.1–35.2], y 7.1 [3.8–13.3], respectivamente, $p=.561$). Los brotes graves fueron más frecuentes que los brotes leve-moderados, especialmente debido a brotes renales, con independencia del tipo de vacuna recibida. No se observó cambio significativo en la actividad del LES tras la vacunación en los diferentes tipos de vacunas. Un mayor número de criterios de clasificación ACR y el empleo de combinaciones de inmunosupresores, en el momento de la primera vacunación, se mostraron como factores de riesgo independientes de brote. No se observaron diferencias significativas

en los efectos adversos globales, cambios en la actividad de la enfermedad, frecuencia o gravedad de los brotes, con independencia de la plataforma de vacunación.

Comentarios

Los autores no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos entre los tres tipos de vacunas utilizadas para la prevención de la COVID-19 en pacientes con LES. Tampoco observaron cambios en la actividad, la frecuencia de brotes de actividad o la gravedad del LES. No se ha podido confirmar la tendencia, que se había observado en otros estudios, de una mayor frecuencia de efectos adversos con las vacunas mRNA. Los brotes graves, sobre todo renales, fueron más frecuentes que los brotes leve-moderados con todos los tipos de vacunas. Los órganos/sistemas, renal, mucocutáneo y hematológico fueron las localizaciones con más brotes, pero no hubo diferencia significativa entre los tres tipos de vacunas. Los autores concluyen que la vacunación frente a la COVID-19 es segura para los pacientes con LES, con brotes generalmente leve-moderados y bien tolerados, incluso en sujetos que estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor. Por último, plantean que los pacientes con LES deben vacunarse frente a la COVID-19 y son recomendables

las dosis de refuerzo, de acuerdo con la normativa establecida por las autoridades sanitarias con el objetivo de conseguir resultados similares a los de la población general.

COMPARACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS COVID-19 CHADOX1, CORONAVAC Y BNT162B2 EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN UNA COHORTE PROSPECTIVA

Ribeiro PDC, Peixoto FMMMC, Reis-Neto ETD, et al. *Adv Rheumatol* 2025;65:67.

La respuesta inmune y la seguridad en el empleo de las diferentes plataformas de vacunación de la COVID-19 en pacientes con enfermedades inmunomediadas no está todavía aclarada. El objetivo de este estudio es comparar la inmunogenicidad y seguridad tras la administración de dos dosis de vacunación BNT162b2, CoronaVac y ChadOx1 en pacientes con LES. Se desarrolló como un estudio prospectivo que incluyó a pacientes con LES que recibieron un programa primario de vacunación contra la COVID-19 entre mayo y agosto de 2021. La Inmunogenicidad, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y la actividad de la enfermedad, se evaluaron al inicio y después de cada dosis de vacuna. En la cohorte se incluyeron 121 pacientes con LES, 88 en el análisis de inmunogenicidad y 118 en el análisis de seguridad. Los grupos eran homogéneos en cuanto a sexo, edad y comorbilidades. La seropositividad tras dos dosis de vacunas fue similar entre CoronaVac (68%), ChadOx1 (80,6%) y BNT162b2 (88%) ($p=0,231$). Sin embargo, CoronaVac y ChadOx1 presentaron títulos más bajos en

comparación con BNT162b2. En cuanto a los ESAVI, tras la primera y segunda dosis de vacunación, los más frecuentes fueron, respectivamente: dolor en el lugar de la inyección (65,2%/41,1%), cefalea (50,9%/29,9%) y artralgias (37,5%/22,5%). La fiebre y la mialgia estaban más relacionadas con ChadOx1 que con CoronaVac (23,3 vs 5,0%; $p=0,025$). No hubo diferencia en MEX-SLEDAI entre las plataformas de vacunación. No hubo ESAVI serios. Los autores concluyen que, tras dos dosis, las tres plataformas de vacunación contra la COVID-19 indujeron un aumento significativo en los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Los pacientes que recibieron BNT162b2 mostraron una respuesta serológica más alta en comparación con las demás vacunas. Por último, las tres plataformas de vacunación demostraron un perfil de seguridad favorable, sin ESAVI grave ni empeoramiento de actividad de las enfermedades.

Comentarios

Padecer LES supone una mayor mortalidad de la que se presenta en la población general, especialmente debida a procesos infecciosos, junto con la patología cardiovascular. Se han descrito varios factores como responsables de infecciones en los pacientes con LES, incluidos los tratamientos inmunosupresores junto con los problemas inmunes propios de la enfermedad (Semin *Arthritis Rheum* 2017;47:38–45). La vacunación frente a las enfermedades infecciosas, en concreto la infección por el virus SARS-CoV-2, reduce de forma apreciable la gravedad de sus manifestaciones (N Engl J Med 2025;393:2221). No obstante, es conocido que la magnitud y duración de la respuesta a la vacunación puede verse influida por muchos factores, relacionados con la propia vacuna o las características del sujeto vacunado. En consecuencia, en el LES, la respuesta a la vacunación puede suponer problemas la presentación de efec-

tos adversos importantes. En este estudio, realizado en un hospital universitario de Sao Paulo, Brasil, como un ensayo clínico en fase IV (vida real), registrado en The Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) en 14/04/2021, se muestra que en los pacientes con LES las tasas de respuesta a diferentes vacunas (ChadOx1, CoronaVac, BNT162b2) son similares. Además, las tres vacunas son seguras, con ESAVI similares a lo observado previamente en la literatura.

NUEVAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES TRAS LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2 Y LA VACUNACIÓN MRNA EN NORUEGA: ESTUDIO DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA

Boås H, Ruiz PL, Dahl J, et al. *J Intern Med* 2026;299:271.

El objetivo de este estudio fue describir las posibles asociaciones entre las enfermedades autoinmunes, la infección por el SARS-CoV-2 y/o la vacunación frente a la COVID-19 en Noruega. Utilizaron la información del registro de COVID-19, BeredtC19, para todos los residentes de 18 a 64 años (todos los residentes adultos de Noruega entre 18 y 64 años desde enero de 2017). BeredtC19 incluye datos nacionales obligatorios sobre demografía, pruebas de SARS-CoV-2, fallecimientos, vacunaciones y hospitalizaciones. Sobre la base de los eventos adversos registrados por los profesionales sanitarios, ensayos de vacunación mRNA y vigilancia en Noruega de la COVID-19, se identificaron 32 procesos inmunomediados. Se planteó un periodo de lavado (2017–2020) para excluir los casos prevalentes. Los casos incidentes se definieron como el primer registro de un determinado diagnóstico, seguido del subsecuente registro con el mismo diagnóstico en los siguientes

tes 182 días. Se combinaron las readmisiones y hospitalizaciones de más de 3 días. Se utilizó la regresión de Cox para estimar el riesgo, a los 30 días y en la ventana de 30-180 días, durante el tiempo de exposición hasta el desarrollo de uno de los procesos autoinmunes incluidos en el estudio. La mayoría de las enfermedades autoinmunes no se asociaron con la infección, ni con la vacunación. La infección por el SARS-CoV-2 se asoció con un riesgo aumentado de púrpura, trombocitopenia y agranulocitosis dentro de los 30 días y en el intervalo entre 30 y 180 días. En los primeros 30 días, la parálisis de Bell y las artritis inflamatorias se asociaron con la infección, mientras que en los 30-180 días postinfección se observó asociación con polineuropatía. La vacunación

se asoció con un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca, ambas en los primeros 30 días y entre los 30-180 días post-vacunación. Adicionalmente, en los primeros 30 días postvacunación se observó asociación con artritis inflamatoria y eritema nodoso y entre los 30-180 días, con artralgia, agranulocitosis y encefalomielitis aguda diseminada. Hubo también una disminución del riesgo de padecer dermatopolimiositis en los 30-180 días postvacunación. Los autores concluyen que la mayoría de las enfermedades autoinmunes no muestran un incremento significativo debida a la infección por el SARS-CoV-2 o la vacunación COVID-19. Las asociaciones entre la vacunación y la enfermedad inflamatoria intestinal y la encefalome-

litis aguda diseminada, requerirían posteriores investigaciones, en la medida en que estas observaciones pueden reflejar asociaciones y no necesariamente una causalidad establecida.

Comentarios

Ha habido diferentes estudios que sugieren un incremento de las enfermedades autoinmunes en relación con la infección por el SARS-CoV-2 y la vacunación frente a la COVID-19, pero son escasos, por lo que se requiere más información para concluir la existencia de una relación de causalidad. En consecuencia, por el momento, las vacunas pueden considerarse seguras con respecto a las enfermedades autoinmunes, pero la futura investigación deberá aclarar en mayor medida la situación.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda



Nuria
Monteagudo
Martínez

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

RAVULIZUMAB Y EFGARTIGIMOD EN MIASTENIA GRAVIS: UN STUDIO EN VIDA REAL

Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, et al. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025 Jan;12(1):e200331. doi: 10.1212/NXI.0000000000200331

Se presenta un estudio prospectivo observacional en práctica clínica real cuyo objetivo fue estimar la eficacia clínica a corto plazo de ravulizumab y efgartigimod en

pacientes con miastenia gravis generalizada AChR-Ab positiva, así como describir su impacto biológico sobre la activación del complemento, los niveles de IgG y funciones efectoras de los autoanticuerpos.

Se incluyeron 41 pacientes tratados con ravulizumab y 21 con efgartigimod en dos centros alemanes especializados (enero-diciembre 2023). Los grupos mostraron una gravedad basal comparable, con predominio de enfermedad moderada (MGFA II-III), alto uso concomitante de corti-

coides e inmunosupresores y una proporción relevante de pacientes con criterios de refractariedad. El seguimiento se centró en las primeras semanas tras el inicio (hasta semana 10 para ravulizumab y hasta semana 8 para efgartigimod), empleando como variables principales MG-ADL y QMG.

La reducción de MG-ADL con ravulizumab en la semana 10 fue de $-1,35$ (IC95% $-2,15$ a $-0,55$); con efgartigimod fue de $-1,10$ (IC95% $-2,48$ a $0,28$) en semana 4 y $-1,65$ (IC95% $-3,28$ a $-0,02$) en semana 8. La reducción de

QMG fue discreta con ravulizumab y prácticamente nula con efgartigimod. Tras el ajuste por edad y sexo no se observó superioridad de uno sobre otro. Alcanzaron una mejoría clínicamente significativa (≥ 2 puntos MG-ADL o ≥ 3 puntos QMG) el 44% (MG-ADL) y 29% (QMG) con ravulizumab frente a 35% (MG-ADL) y 20% (QMG) con efgartigimod; el estado de manifestación mínima (MG-ADL ≤ 2) se observó en el 14% y 15%, respectivamente. No se notificaron eventos adversos graves.

En el subestudio biológico (24 con ravulizumab y 15 con efgartigimod), ravulizumab redujo significativamente C5a y sC5b9, mientras que efgartigimod no modificó dichos marcadores pero sí redujo de forma marcada la IgG total ($\approx 22\%$ a las 8 semanas). Ninguno de los tratamientos se asoció a cambios significativos en la capacidad funcional de los anticuerpos anti-AChR para inducir depósito de complemento o activar mecanismos celulares mediados por Fc. En conjunto, ambos fármacos mostraron una eficacia inicial comparable y, en promedio, modesta, con alta heterogeneidad interindividual, lo que refuerza la necesidad de identificar biomarcadores predictores de respuesta y optimizar la selección y secuenciación terapéutica en vida real.

Comentarios

Los autores concluyen que, en condiciones reales y en una población enriquecida en pacientes refractarios, ravulizumab y efgartigimod ofrecen una eficacia clínica inicial comparable y en promedio modesta, con una gran heterogeneidad de respuesta entre individuos. La menor respuesta frente a los ensayos clínicos podría explicarse por el perfil de pacientes más difíciles, el tamaño muestral limitado y el corto seguimiento, ya que parte de los pacientes podrían responder con más tiempo de tratamiento. El trabajo refuerza la necesidad de identificar biomar-

cadores que predigan qué pacientes responderán a cada terapia y sugiere que, para modificar de forma más profunda y sostenida la enfermedad, estas opciones rápidas podrían requerir combinación con estrategias de inmunoterapia más duraderas.

Aunque el tamaño muestral del estudio pueda parecer reducido, los 41 pacientes tratados con ravulizumab representan aproximadamente el 50% de la muestra del brazo de tratamiento del ensayo pivotal que sustentó la aprobación del fármaco.

En sus respectivos ensayos pivotaes, efgartigimod alfa alcanza los umbrales de relevancia clínica para las escalas MG-ADL y QMG, mientras que la relevancia clínica de ravulizumab medida por estas escalas se considera incierta. Por ello, el IPT publicado por la AEMPS recomienda el uso preferente de efgartigimod alfa y reservar el uso de ravulizumab a aquellos casos en los que el uso de efgartigimod alfa no se considere adecuado.

Este estudio en vida real aporta un mensaje particularmente útil para la práctica y para la toma de decisiones clínicas: en una cohorte “difícil”, enriquecida en pacientes refractarios y con alta carga de tratamiento concomitante, ravulizumab (inhibidor terminal del complemento) y efgartigimod (antagonista de FcRn con descenso de IgG) muestran una mejoría clínica temprana comparable, heterogénea y de magnitud media modesta, inferior a la observada en los ensayos pivotaes. Este hallazgo es coherente con varios factores esperables en práctica clínica: población más grave y refractaria que la de los ensayos, tamaño muestral limitado, ventana de evaluación corta (8–10 semanas), donde parte de los pacientes pueden requerir más tiempo o ciclos adicionales para consolidar respuesta, y confusión por terapias concomitantes y por la variabilidad intrínseca de escalas como MG-ADL/QMG en escenarios no controlados. En este con-

texto, el dato promedio es menos informativo que el patrón de respondedores/no respondedores, y el estudio es valioso precisamente porque cuantifica esa dispersión y obliga a refinar la selección del paciente candidato.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, el trabajo confirma que: ravulizumab reduce de forma significativa los marcadores plasmáticos de activación del complemento (C5a y sC5b9) y efgartigimod reduce de manera marcada la IgG total. Sin embargo, el hecho de que no se observen cambios significativos en la capacidad funcional de los anticuerpos anti-AChR para activar complemento o mecanismos mediadores por Fc sugiere que la traducción “biomarcador $\rightarrow$ efecto patogénico final” no es lineal en todos los pacientes, o que existen vías patogénicas concurrentes (p. ej., variabilidad en subclases, afinidad, microambiente neuromuscular, o contribución de otros mecanismos inmunes) que condicionan respuesta clínica. Esta discrepancia refuerza una implicación práctica: la monitorización no debe limitarse a biomarcadores “de clase”, sino a objetivos clínicos operativos (MG-ADL, QMG, crisis, rescates, reducción de corticoides y consumo de recursos), acompañados de investigación traslacional orientada a predicción.

Los estudios en vida real, a pesar de sus limitaciones, nos muestran el valor real de los fármacos y esto cobra una mayor relevancia cuando hay un posicionamiento claro en su uso. Con ellos podremos adaptar los protocolos en función de los resultados en vida real. Además, en enfermedades raras nos pueden ayudar a conocer mejor la variabilidad clínica (fenotipos, velocidad de evolución, gravedad) de estas enfermedades, y a predecir la respuesta a los fármacos. Esto último representa un factor clave en un entorno de terapias de alto coste ya que nos ayudará a mejorar la eficiencia del sistema sanitario.

DIEZ CONSEJOS PARA EL MANEJO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Teoh STY, Yap DYH, Chan TM. Clin Kidney J. 2024 Nov 22;18(1): sfae376. doi: 10.1093/ckj/sfae376. PMID: 39872638

La nefritis lúpica (NL) constituye una de las manifestaciones orgánicas más graves del lupus eritematoso sistémico (LES), asociándose a una elevada carga de morbilidad, progresión a enfermedad renal crónica (ERC) y riesgo de enfermedad renal terminal (ERT). Su fisiopatología integra mecanismos inmunes complejos: producción de autoanticuerpos (principalmente anti-dsDNA), formación y depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, activación del complemento y amplificación inflamatoria mediada por células T, B y células mieloides residentes. A nivel histológico, el daño abarca desde proliferación mesangial leve hasta glomerulonefritis proliferativa difusa con necrosis y semilunas, acompañadas de lesión tubulointersticial.

En este contexto, Teoh, Yap y Chan proponen diez recomendaciones prácticas (“ten tips”) orientadas a optimizar el abordaje de la NL en un escenario terapéutico cada vez más complejo, con más opciones eficaces pero también mayor incertidumbre en la selección del régimen óptimo para cada paciente. Su valor radica en integrar evidencia de ensayos clínicos recientes junto con la experiencia clínica, con el fin de retrasar y prevenir el fallo renal en LES. Los autores subrayan que la NL debe manejarse con una perspectiva de urgencia clínica: la biopsia renal aporta información crítica sobre actividad, cronicidad y lesiones específicas que determinan reversibilidad, pronóstico y necesidad de intensificación, y el retraso diagnóstico/terapéutico se asocia a peores resultados renales.

La clasificación ISN/RPS permite distinguir entre actividad inflamatoria potencialmente reversible (índice de actividad) y daño crónico irreversible (índice de cronicidad), con implicaciones pronósticas directas.

La evidencia acumulada demuestra que:

- El retraso diagnóstico se asocia a mayor fibrosis intersticial.
- La discordancia clínico-histológica no es infrecuente.
- La actividad residual subclínica puede persistir pese a mejoría bioquímica.

Este enfoque coincide con recomendaciones de la guía de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2021), que enfatizan la necesidad de caracterización histológica precisa antes de iniciar terapia inmunosupresora intensiva.

El tratamiento de inducción debe tener en cuenta un equilibrio entre eficacia y toxicidad. En NL proliferativa (clases III/IV/V) tradicionalmente ha incluido ciclofosfamida o micofenolato mofetilo (MMF) junto con glucocorticoides. La evolución reciente del paradigma terapéutico se orienta hacia:

- Reducción de dosis acumulada de glucocorticoides.
- Uso combinado de inmunosupresores y terapias dirigidas.
- Individualización según etnia, perfil de riesgo y función renal basal.

Ensayos clínicos han demostrado que la incorporación de terapias biológicas (como belimumab, anifrolumab) o inhibidores de calcineurina de nueva generación (voclosporina) pueden aumentar tasas de respuesta completa a un año, especialmente en pacientes con proteinuria significativa. Sin embargo, el beneficio absoluto varía y los datos de supervivencia renal a largo plazo aún son limitados.

Los autores enfatizan que la meta no es únicamente la remisión parcial temprana, sino la consecución de proteinuria <0.5–0.7 g/día a 12–24 meses, parámetro consistentemente asociado a mejor pronóstico renal.

Otro de los ejes centrales del artículo es la reducción estratégica de la exposición esteroidea. La toxicidad acumulativa (osteoporosis, infección, síndrome metabólico, daño cardiovascular, diabetes...) representa un determinante mayor

e importante de morbilidad y mortalidad en LES.

Estrategias propuestas en el artículo:

- Pulsos iniciales intravenosos seguidos de rápida reducción oral.
- Esquemas “steroid-sparing” combinados con agentes inmunomoduladores potentes.
- Monitorización estrecha para prevenir recaídas durante el tapering.

Este enfoque es coherente con recomendaciones recientes del American College of Rheumatology (ACR) y de EULAR, que promueven regímenes con dosis iniciales menores que en décadas previas. Sin embargo, persisten interrogantes sobre la seguridad de reducciones extremadamente rápidas en subgrupos de alto riesgo (actividad histológica severa, etnia afrodescendiente o los niveles elevados de anti-dsDNA).

Tras la inducción, el mantenimiento prolongado con MMF o azatioprina reduce significativamente la tasa de recaídas. El artículo destaca que:

- La retirada prematura (< 3 años en NL proliferativa) incrementa riesgo de brote.
- Las recaídas repetidas aceleran la progresión a ERC.
- La duración debe individualizarse según historia previa y grado de cronicidad histológica.

La evidencia disponible sugiere que al menos unos 3 a 5 años de mantenimiento podrían ser necesarios en pacientes con alto riesgo inmunológico. Sin embargo, faltan ensayos aleatorizados que definan la duración óptima exacta.

La NL no debe abordarse exclusivamente como enfermedad renal inflamatoria, ya que existe un riesgo cardiovascular y metabólico de la enfermedad. El riesgo cardiovascular en LES es marcadamente elevado, incluso en pacientes jóvenes.

Como puntos clave, en los pacientes se debe tener en cuenta:

- Realizar un control estricto de presión arterial (objetivos <130/80 mmHg).

- Bloqueo del sistema renina-angiotensina en presencia de proteinuria.
- Uso continuado de hidroxiquina salvo contraindicación.
- Intervenciones sobre dislipemia y resistencia insulínica.

Este abordaje integral es respaldado por múltiples cohortes longitudinales que demuestran que el daño acumulativo global (índice SLICC/ACR) predice mortalidad más que la actividad aislada de la enfermedad.

Las infecciones frecuentes debido a la inmunosupresión constituyen una causa principal de mortalidad temprana en NL, por lo que su prevención y evaluar sus posibles complicaciones son cruciales. Los autores recomiendan:

- Cribado de tuberculosis, hepatitis B/C y VIH antes de inmunosupresión intensiva.
- Cribado de sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en esquemas combinados.
- Actualización de calendario vacunal (evitando vacunas vivas bajo inmunosupresión significativa).

El balance riesgo-beneficio debe reevaluarse periódicamente, especialmente en pacientes con linfopenia persistente.

Otro punto crucial es mediar y seguir adherencia. La no adherencia es un factor subestimado de recaída y es muy frecuente entre pacientes con LES, debe tenerse en cuenta. El artículo destaca la necesidad de:

- Comunicación estructurada médico-paciente, que el paciente entienda y se comprometa con su enfermedad y con su tratamiento.
- Educación terapéutica. Un paciente experto, toma más conciencia del seguimiento y del plan terapéutico.
- Coordinación entre nefrología y reumatología.
- Evaluación de los factores de riesgo de cada paciente.
- Medición de niveles plasmáticos de ciertos fármacos ayudan al seguimiento de la adherencia (ciclosporina, tacrolimus).

Modelos multidisciplinarios han mostrado mejores resultados en remisión sostenida y menor progresión a ERT. En este punto, nos gustaría destacar el papel de la farmacia hospitalaria, como aliado en el seguimiento y medición de la adherencia en los pacientes con LES y NL.

Y, por último, el manejo individualizado y centrado en el paciente basado en las características y el riesgo de cada paciente debe tenerse en cuenta, puesto que el LES es una enfermedad muy heterogénea y las manifestaciones clínicas, el curso de la enfermedad y las preferencias de los pacientes varían de una situación a otra.

Comentarios

Este artículo aporta un enfoque eminentemente práctico que resulta especialmente valioso para la práctica hospitalaria, al estructurar el manejo de la nefritis lúpica en torno a decisiones clínicas que impactan directamente en la supervivencia renal y en la prevención de daño acumulado. El principal valor reside en trasladar el tratamiento de la NL desde un modelo centrado exclusivamente en el control inmunológico hacia una estrategia integral de gestión del riesgo, que incluye toxicidad acumulada, adherencia, comorbilidad metabólica y prevención de infecciones. La insistencia en la biopsia renal precoz y, cuando procede, en la rebiopsia ante discordancias clínico-histológicas, es clave para evitar tanto el infratratamiento de actividad persistente como la intensificación innecesaria en contextos de lesión crónica predominante.

En la fase de inducción, la optimización de glucocorticoides constituye uno de los mensajes más relevantes. La evidencia reciente demuestra que dosis iniciales elevadas se asocian a un incremento significativo de infecciones graves y mortalidad temprana, por lo que el uso de pulsos intravenosos seguido de una pauta oral moderada con descenso planificado debe integrarse en protocolos hospitalarios estandarizados. Esto implica también implementar medidas preventivas

estructuradas: cribado de infecciones latentes, profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* cuando el riesgo lo justifique, y planificación vacunal previa a la intensificación inmunosupresora. En pacientes con enfermedad renal crónica, la dosificación cuidadosa y el posible uso de monitorización farmacocinética de micofenolato o inhibidores de calcineurina adquieren especial relevancia para equilibrar eficacia y toxicidad.

En el mantenimiento, el artículo recuerda que la prevención de recaídas es el principal determinante de preservación de función renal, y que la retirada prematura del tratamiento inmunosupresor incrementa el riesgo de brotes. Esto respalda protocolos de continuidad basados en estratificación de riesgo, objetivos clínicos definidos y reevaluaciones periódicas, evitando tanto la inercia terapéutica como la suspensión precoz injustificada. Asimismo, el control de hipertensión y proteinuria mediante bloqueo del sistema renina-angiotensina, el manejo intensivo del riesgo cardiovascular y el uso sistemático de hidroxiquina forman parte esencial de una estrategia de supervivencia renal y global.

Finalmente, la adherencia emerge como un determinante crítico y frecuentemente infravalorado. La no adherencia puede simular fracaso terapéutico y conducir a intensificaciones innecesarias. La evaluación estructurada de barreras, la educación terapéutica continuada y, cuando sea posible, la objetivación mediante niveles plasmáticos de determinados fármacos constituye herramientas de alto valor en la práctica hospitalaria.

Además, las guías KDIGO y ACR/EULAR respaldan la mayoría de los principios expuestos, particularmente:

- Uso de MMF como estándar en inducción.
- Reducción de glucocorticoides.
- Incorporación de terapias dirigidas en casos seleccionados.
- Individualización basada en riesgo.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio
Sánchez
Román ¹



Francisco J.
García
Hernández ^{1,2}



Rocío
González
León ^{1,2}

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

CAPACIDAD VITAL FORZADA COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Iannone C, Stano S, Pellico MR et al.
Ther Adv Musculoskelet Dis. 2026 Jan
19;18:1759720X251410681.

Parten de la base los autores, pertenecientes a dos instituciones de Reumatología especializados en esclerodermia (EsS), de que la hipertensión pulmonar (HP) asociada a la esclerosis sistémica (EsS-HP) es una circunstancia relativamente frecuente (15 % aproximadamente; 13,6 % para HAP en nuestra propia serie) y conlleva un riesgo significativo de mortalidad. Y que, aunque la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) suele coexistir con EsS-HP, su impacto en el pronóstico varía considerablemente según la extensión de la enfermedad. Su estudio, de carácter retrospectivo, se realizó en 53 pacientes consecutivos con EsS-HP y tuvo como objetivo estratificarlos según sus parámetros funcionales e identificar posibles factores pronósticos en diferentes patrones de extensión de la EPI, según los hallazgos de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y los valores de capacidad vital forzada (CVF), con el fin fundamental de descubrir si una simple prueba respiratoria podía predecir la supervivencia. En el trabajo original se describe minuciosamente la sistemática y extensa recogida de datos (clínicos, radioló-

gicos, clase funcional, ecocardiográficos, hemodinámicos, analíticos, inmunológicos, terapéuticos...) recogidos en todos los casos. Los pacientes fueron clasificados como **1)** hipertensión arterial pulmonar (HAP) sin EPI (n=24); **2)** HP con EPI en la TCAR con CVF preservada, $\geq 70\%$ (n=15) por lo que se consideraron, también, afectados de HAP; **3)** HP en la TCAR con CVF reducida, $< 70\%$ (n=14). Aquellos pacientes con otras formas de EsS-HP, como los debidos a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2), HPTEC (Grupo 4) y varios (Grupo 5), fueron excluidos de este estudio. La estratificación de riesgo se estableció, al inicio y durante el seguimiento, mediante COMPERA.2. El análisis de supervivencia, los resultados clínicos y los factores pronósticos fueron evaluados mediante curvas de Kaplan-Meier, regresión logística multivariante y análisis de características operadoras del receptor (ROC). La tasa de supervivencia global fue del 66,7% a los 5 años y de 58,5% a los 10. Los 29 pacientes con HP-EPI tuvieron una supervivencia significativamente menor que los 24 pacientes con HAP (48% frente a 87%, $p = 0,005$). La CVF $< 70\%$ se asoció con una supervivencia marcadamente reducida (29% frente a 80% para CVF $\geq 70\%$, $p = 0,003$). El análisis ROC confirmó la CVF como un marcador pronóstico significativo (área bajo la curva = 0,713, $p = 0,005$). El análisis multivariante identificó el $< 70\%$ de CVF, en el diagnóstico de HP, como el único predictor significativo de mortalidad. Además, los pacientes con

HP-EPI con CVF $< 70\%$ tuvieron el deterioro funcional más significativo durante el seguimiento, con un descenso del 19% en la CVF y un mayor deterioro en la clase funcional de la OMS.

Comentarios

Después de seguir a pacientes durante 10 años, los resultados fueron sorprendentes. En primer lugar, la supervivencia en casos de HAP pura fue superior globalmente a la de HAP-EPI. En segundo lugar, una CVF $< 70\%$ al inicio, representa un factor pronóstico negativo importante en pacientes con EsS-HP, independientemente de la extensión de la EPI en la TCAR: Solo el 29% de los pacientes con malos resultados en las pruebas respiratorias (CVF $< 70\%$) sobrevivieron 5 años, frente al 80% de los que obtuvieron mejores resultados. Así, la exploración funcional respiratoria fue el mejor predictor de supervivencia, incluso mejor que las costosas TCAR que mostraban cicatrices pulmonares. Esta prueba sencilla y ampliamente disponible puede resultar una gran ayuda para identificar pacientes de alto riesgo que necesitan un seguimiento más intensivo y un tratamiento más temprano, incluida la terapia antifibrótica precoz, por lo que, como apuntan los autores, debería ser una parte clave del cuidado para todos los pacientes con EsS-HP, ayudando a tomar mejores decisiones de tratamiento y, potencialmente, salvando vidas.

Es necesario mencionar las dos limitaciones del trabajo, reconocidas por los autores: el número reducido

de casos y el carácter retrospectivo del estudio, circunstancias que obligan a ser prudentes en la valoración de los resultados que aportan hasta que aparezcan nuevos estudios en los que dichas limitaciones se solventen.

El trabajo es de libre acceso en:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12816533/pdf/10.1177_1759720X251410681.pdf

SOTATERCEPT PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL DIAGNÓSTICO.

McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med.* 2025; 393:1599-1611.

En el número de “Cuadernos...” de marzo de 2025 (*Vachiéry JL et al, A Belgian consensus on sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension*) comentamos las características fundamentales de sotatercept, una proteína de fusión compuesta por el dominio extracelular del receptor tipo IIA de la activina humana unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Sotatercept actúa secuestrando el exceso de ligandos de ActRIIA, reduciendo así la señalización de ActRIIA-Smad2/3 para reequilibrar la señalización de promoción e inhibición del crecimiento que se encontrarían sobreexpresados en ausencia del contrapeso de la vía TGFβ-BMP2 (Figura 1), lo que representa una novedad en las líneas de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Sotatercept incrementa la capacidad de ejercicio y reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con HAP de larga evolución que están recibiendo terapia de base estable como vimos en el citado trabajo de Vachiéry et al. Resultados que sugieren que sotatercept puede afectar a la progresión de la enfermedad en

pacientes con HAP. Sin embargo, los efectos del tratamiento precoz con sotatercept, en el primer año tras el diagnóstico, no son bien conocidos. Para aclararlo, en HYPERION, un ensayo multicéntrico controlado, en fase 3, se inscribió (tras una rigurosa metodología de selección) a 320 pacientes adultos con HAP de clase funcional II o III de la OMS, diagnosticados menos de un año antes, con riesgo de muerte intermedio o alto (REVEAL; COMPERA), y recibiendo terapia de base doble o triple. Noventa y siete de ellos (30,3 %) eran pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Los pacientes (160 en cada uno de los grupos, de sotatercept y placebo) fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia complementaria con sotatercept subcutáneo (dosis inicial de 0,3 mg por kilogramo de peso corporal; escalada a la dosis objetivo de 0,7 mg por kilogramo, ajustada posteriormente en relación con los niveles de hemoglobina y plaquetas) o placebo, cada 21 días. El criterio de valoración principal (aparte de considerar otros criterios secundarios) fue el empeoramiento clínico, una combinación de muerte por cualquier causa, hospitalización no planificada de al menos 24 horas por empeoramiento de la HAP, septostomía auricular, trasplante de pulmón o deterioro del rendimiento en pruebas de esfuerzo debido a HAP, evaluado todo ello mediante un análisis del tiempo hasta el primer evento. Se consideró que los pacientes habían completado el ensayo cuando presentaron un evento de criterio de valoración principal o cuando el ensayo se dio por finalizado, momento en el que se les ofreció la opción de pasar al estudio de seguimiento abierto a largo plazo de sotatercept (SOTERIA). No obstante, el ensayo se detuvo prematuramente debido a la pérdida de equilibrio clínico tras la notificación de resultados positivos de ensayos previos (ZENITH, STELLAR...) con sotatercept. La mediana de duración del seguimiento fue de 13,2 meses. Se produjo al menos un evento de

criterio de valoración principal en 17 pacientes (10,6 %) del grupo de sotatercept y en 59 pacientes (36,9 %) del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,24; intervalo de confianza del 95 %, 0,14 a 0,41; $P < 0,001$). Se produjo un deterioro del rendimiento en la prueba de esfuerzo debido a HAP en 8 pacientes (5,0 %) del grupo de sotatercept y en 46 pacientes (28,8 %) del grupo placebo; se produjo una hospitalización no planificada por empeoramiento de la HAP en 3 pacientes (1,9 %) y 14 pacientes (8,8 %) respectivamente. Se produjo muerte por cualquier causa en 7 pacientes (4,4%) y 6 pacientes (3,8%). No se presentaron casos de septostomía auricular ni trasplante pulmonar. Los efectos adversos más frecuentes con sotatercept fueron epistaxis (31,9%) y telangiectasia (26,2%) pero raramente dieron lugar a suspensión (3,1 %). Por tanto, en adultos con HAP diagnosticados menos de un año antes (incluidos pacientes con enfermedad del tejido conectivo, circunstancia especialmente importante para nosotros) la adición de sotatercept al tratamiento de base resultó en un menor riesgo de empeoramiento clínico que el placebo.

Comentarios

El tratamiento con sotatercept, independientemente de su interés práctico inaugura una nueva modalidad terapéutica en la HAP que se basa en los recientes avances en el conocimiento de la genética y la biología molecular implicados en la enfermedad. El interés, por tanto, excede el de considerarlo meramente como un elemento más en el arsenal terapéutico y podría suponer incluso la puerta de entrada a la introducción de la medicina de precisión en esta enfermedad. La demostración de las ventajas de su utilización en fases precoces de la enfermedad lleva a replantear la ubicación de los distintos agentes terapéuticos en la estrategia de tratamiento. El artículo, muy extenso y detallado, merece una lectura cuidadosa.

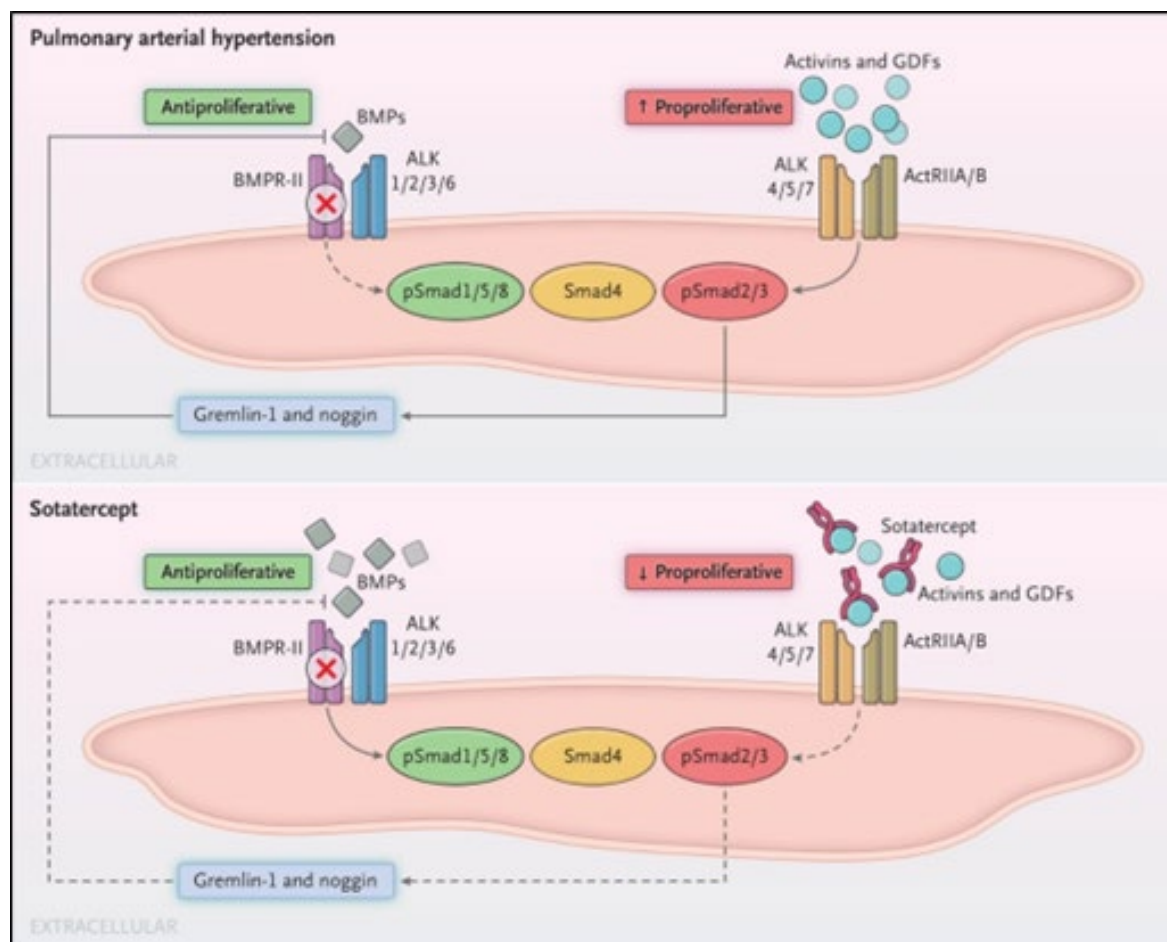


Figura 1. La HAP se asocia con desregulación de la vía del receptor tipo II (BMPR-II)-Smad1/5/8 de la proteína morfogenética ósea (BMP) en el músculo liso y células endoteliales vasculares, lo que provoca desequilibrio de las vías de señal proliferativa / antiproliferativa. Sotatercept secuestra el exceso de los ligandos de ActRIIA, reduciendo así la señalización de ActRIIA-Smad2/3 para reequilibrar la señalización de promoción e inhibición del crecimiento. Humbert et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2021;384:1204-15.

METABOLISMO LIPÍDICO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR: ¿ALIADO TERAPÉUTICO O FACTOR PATOGENICO?

Huang W, Zheng R, Gong L et al. Biomolecules. 2025;15:1679.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva que combina vasoconstricción sostenida, remodelado vascular y fallo del ventrículo derecho (VD). Aunque los tratamientos actuales han mejorado la supervivencia, muchos pacientes presentan respuestas subóptimas. En este contexto, la reprogramación metabólica (especialmente la del metabolismo lipídico) ha emergido como un eje fisiopatológico clave, con implicaciones terapéuticas

prometedoras pero complejas. El artículo revisado analiza de forma exhaustiva cómo la captación lipídica, la lipogénesis de novo y la oxidación de ácidos grasos (OAG) se alteran de manera espaciotemporal y dependiente del tipo celular, generando un “paradigma dual”: las mismas intervenciones metabólicas pueden ser beneficiosas en un tejido y perjudiciales en otro. Resumimos los puntos mas interesantes (sin traducir las siglas, para lo que remitimos al original, por economización de espacio).

Reprogramación lipídica: proliferación y lipotoxicidad: En condiciones normales, las células pulmonares y cardíacas regulan de forma coordinada la captación de ácidos grasos, la síntesis de novo, el almacenamiento en gotas

lipídicas y la OAG mitocondrial. En la HP, estos procesos se reorganizan para sostener la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis y la adaptación al estrés hipóxico. Las células vasculares pulmonares en HP activan la lipogénesis de novo y la captación lipídica incluso en ausencia de lípidos exógenos. Enzimas como ACLY, FASN y SCD1 están sobreexpresadas, favoreciendo la síntesis de palmitato y ácidos grasos monoinsaturados. Esta activación se sostiene por vías como SREBP1/HIF-1 α y por el aumento de sustratos (glucosa, glutamina). Paralelamente, la captación lipídica mediada por CD36 se incrementa, lo que en condiciones de oxidación de ácidos grasos (OAG) alterada puede inducir lipotoxicidad.

Oxidación de ácidos grasos (OAG): efectos divergentes según el tejido: La OAG se desarrolla con una regulación opuesta entre el VD y las células vasculares pulmonares: En el VD, se eleva en fases compensadas, pero cae en la descompensación, generando acumulación lipídica, estrés oxidativo y crisis energética. La pérdida de actividad de PPAR γ y CPT1b agrava el desequilibrio. Mutaciones en BMPR2 y la activación aberrante de WNK1 inhiben AMPK y favorecen la lipotoxicidad. Restaurar la OAG (p. ej., con L-carnitina) mejora la función ventricular en modelos animales. En las células vasculares pulmonares, la OAG está persistentemente aumentada, impulsando proliferación y remodelado. La activación de CPT1 y la inhibición de AMPK favorecen la progresión de la enfermedad. Con inhibidores de OAG como trimetazidina y ranolazina se han obtenido beneficios en modelos experimentales y en ensayos clínicos preliminares.

Redes de señalización lipídica y epigenética: Más allá del metabolismo energético, los lípidos actúan como señales bioactivas que modulan inflamación, proliferación y regulación epigenética. La acumulación lipídica puede ser adaptativa o deletérea según el contexto celular, lo que complica las intervenciones terapéuticas.

Implicaciones clínicas: El metabolismo lipídico ofrece múltiples dianas terapéuticas (ACLY, FASN, CPT1, AMPK), que analizan los autores (con alusiones incluso a compuestos naturales propios de la medicina china) pero su heterogeneidad espaciotemporal exige estrategias específicas: una intervención beneficiosa para el VD puede ser perjudicial para el pulmón, y viceversa. El futuro apunta hacia terapias específicas por tejido y por fase de la enfermedad, posiblemente combinadas con biomarcadores metabólicos. La comprensión de esta dualidad es esencial para diseñar terapias metabólicas más precisas y efectivas.

Comentarios

El metabolismo lipídico desempeña un papel central y complejo en la fisiopatología de la HP. La lipogénesis aumentada, la captación excesiva de ácidos grasos y la OAG desregulada contribuyen tanto al remodelado vascular como al fallo del VD, pero de formas opuestas según el contexto celular. Comprender esta heterogeneidad es esencial para desarrollar terapias metabólicas más precisas y efectivas. La Hunan University of Chinese Medicine, en Changsha, es un centro con una actividad investigadora creciente en biomedicina y farmacología, respaldado por laboratorios provinciales especializados como su Key Laboratory of Vascular Biology. Desde allí, grupos

dedicados al metabolismo y la biología vascular han generado contribuciones relevantes en enfermedades cardiovasculares, incluido el estudio que comentamos. Aunque su lectura es bastante ardua, la asimilación de su extensísima aportación de datos (imposibles de integrar suficientemente en estos comentarios) se ve facilitada por las ilustraciones, las tablas y los esquemas que se incluyen. Recomendamos su lectura cuidadosa ya que establece nuevas estrategias para la comprensión de los mecanismos patogénicos, así como la promoción de nuevas vías de actuación muy prometedoras en el tratamiento de la HAP. El trabajo es de libre acceso en: <https://doi.org/10.3390/biom15121679>

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro



Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

INEBILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

John H. Stone, M.D., M.P.H., Arezou Khosroshahi, M.D., Wen Zhang, M.D., et al. N Engl J Med 2025;392:1168-1177. DOI: 10.1056/NEJMoa2409712

El **inebilizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD19 presente en la superficie de los linfocitos B.

Su mecanismo de acción consiste en la depleción profunda y sostenida de células B mediante citólisis celular dependiente de anticuerpos, lo que reduce la producción de autoanticuerpos patogénicos. Su principal efecto secundario es el aumento del riesgo de infecciones. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado Inebilizumab para el tratamiento de tres enfermedades autoinmunes: el trastorno del espectro de neuromielitis óptica

(NMOSD), la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) en adultos, y la miastenia gravis generalizada.

Este artículo detalla los resultados del ensayo clínico **MITIGATE**, un estudio de fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad del inebilizumab para el tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4). Los resultados demuestran que el inebilizumab reduce significativamente el riesgo de brotes y permite mantener la remisión sin necesidad de glucocorticoides.

Introducción y contexto de la enfermedad

La enfermedad relacionada con la IgG4 es un trastorno fibroinflamatorio e inmunomediado poco frecuente que puede afectar a casi cualquier órgano, siendo común la afectación multiorgánica. Se caracteriza por lesiones ricas en células B CD19+, las cuales impulsan la inflamación y la fibrosis mediante citocinas o la activación de células T patogénicas.

Hasta la publicación de este estudio, no existían terapias aprobadas específicamente para esta condición. Aunque los glucocorticoides se utilizan para inducir la remisión, la mayoría de los pacientes experimentan recaídas al reducir la dosis, y el uso prolongado de esteroides conlleva una toxicidad considerable, especialmente en pacientes de edad avanzada o con diabetes pancreática asociada a la enfermedad.

Diseño del Estudio MITIGATE

El ensayo MITIGATE fue un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 80 centros de 22 países.

- **Participantes:** Se aleatorizaron 135 adultos con ER-IgG4 activa (68 al grupo de inebilizumab y 67 al de placebo).
- **Tratamiento:** Los pacientes recibieron 300 mg de inebilizumab por vía intravenosa (o placebo) en los días 1, 15 y en la semana 26 durante un periodo de 52 semanas.

- **Glucocorticoides:** Ambos grupos siguieron una reducción gradual idéntica de glucocorticoides hasta suspenderlos en la semana 8. No se permitió el uso de otros inmunosupresores de fondo.

- **Objetivos:** El punto final primario fue el **tiempo hasta el primer brote** de la enfermedad adjudicado por un comité experto. Los objetivos secundarios incluyeron la tasa anualizada de brotes y la remisión completa libre de tratamiento y de glucocorticoides.

Resultados de eficacia

El tratamiento con inebilizumab mostró una superioridad marcada frente al placebo en todos los indicadores clave:

1. Reducción del riesgo de brotes:

El inebilizumab redujo el riesgo de brotes en un **87%** en comparación con el placebo (razón de riesgo [HR], 0.13; $P < 0.001$). Solo el 10% de los pacientes tratados con inebilizumab sufrió al menos un brote, frente al 60% en el grupo placebo.

2. Tasa anualizada de brotes:

Se observó una reducción del 86% en la tasa anualizada de brotes en el grupo de inebilizumab en comparación con el grupo de control.

3. Remisión completa:

Un número significativamente mayor de participantes en el grupo de inebilizumab logró una **remisión completa libre de brotes y de glucocorticoides** en la semana 52 (59% frente al 22% en el grupo placebo).

4. Ahorro de esteroides:

Excluyendo la pauta inicial de reducción, el uso promedio de glucocorticoides fue drásticamente menor en el grupo de inebilizumab (118.3 mg de prednisona frente a 1384.5 mg en el placebo). El 90% de los pacientes con inebilizumab pudo interrumpir totalmente los esteroides durante el tratamiento.

Perfil de seguridad y tolerancia

El número total de participantes con al menos un evento adverso fue similar entre los grupos (97% inebilizumab vs. 98% placebo). Sin embargo, hubo diferencias en la severidad:

- **Eventos adversos graves:** Ocurrieron en el 18% del grupo de inebilizumab frente al 9% del grupo placebo.

- **Infecciones y citopenias:** Los eventos adversos más comunes con inebilizumab incluyeron COVID-19 (24%), linfopenia (16%) e infecciones del tracto urinario (12%). Se reportó un caso de anafilaxia grave en un paciente que no recibió la medicación profiláctica completa.

- **Depleción de células B:** El fármaco logró una depleción profunda y sostenida de células B CD20+ periféricas y una reducción de los niveles de IgG4 sérica.

Discusión y conclusiones

El estudio concluye que el inebilizumab es eficaz para reducir el riesgo de brotes y aumentar la probabilidad de remisión completa en un año, confirmando que el objetivo de las células B CD19+ es una estrategia terapéutica válida para la ER-IgG4.

Comentarios

Aunque el estudio tuvo limitaciones, como su tamaño modesto y una duración de solo 52 semanas, los resultados sugieren que el inebilizumab podría utilizarse como terapia única para mantener la remisión, eliminando la dependencia de los glucocorticoides y sus efectos nocivos. Actualmente se está llevando a cabo un periodo de extensión abierta de tres años para evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo, especialmente en relación con el riesgo de infecciones derivado de la depleción prolongada de células B.

En resumen, el inebilizumab representa un avance fundamental como opción de tratamiento dirigida para pacientes que sufren esta enfermedad crónica y debilitante.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES CLAVE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ATENCIÓN PRIMARIA MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO.

Rahimi F, Rajaei E, Movafagh N, et al. Sci Rep 2026; 16:4036.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que produce lesiones articulares irreversibles. La detección precoz, especialmente en la atención primaria, es muy importante para el manejo efectivo de la enfermedad. Este estudio planteó la identificación de los factores que pueden ayudar a cribar individuos en riesgo de AR, reduciendo el retraso en su envío al especialista en reumatología. Esta investigación analítica

y aplicada utilizó un cuestionario para localizar los datos de 377 pacientes en un centro de diagnóstico reumatológico en Ahvaz, Irán, entre agosto y noviembre de 2024. Las variables del estudio incluyeron síntomas articulares y extraarticulares de comienzo de la enfermedad, características demográficas y las pruebas analíticas iniciales. Tras llevar a cabo el análisis de correlación estadística, la base de datos se dividió en dos partes, una de entrenamiento (80%) y otra de verificación (20%). Se desarrollaron cinco modelos de aprendizaje automático y el método SHAP (Shapley additive explanations^A, un marco matemático de referencia riguroso, basado en la teoría de juegos cooperativos, para cuantificar la contribución de cada característica de entrada a las predicciones del mode-

lo), se aplicó al modelo de mejor rendimiento para identificar los puntos influyentes. Los resultados se obtuvieron mediante validaciones entrecruzadas anidadas en 5 órdenes, lo que identificó el modelo CatBoost como el de mejor rendimiento, con un área bajo la curva ROC (ABC-ROC) = 0.966, Exactitud = 0.947 y puntuación F1 = 0.951. SHAP (con un umbral de 0.01) destacó los siguientes datos significativos: Anti-CCP, conteo de articulaciones dolorosas, conteo de articulaciones inflamadas, manifestaciones gastrointestinales, astenia, edad, factor reumatoide y problemas de audición. Los autores consideran que, dada la importancia del diagnóstico precoz de la AR y las dificultades que se presentan en la atención primaria, hay tres factores de cribaje que destacan: Anti-CCP, conteo

^A Lundberg, S. M. & Lee, S-I. A unified approach to interpreting model predictions. Advances Neural Inform. Process. Systems. 30 4768 - 4777 (2017).

Entender **por qué un modelo hace una determinada predicción** puede ser tan crucial como la precisión de la predicción en muchas aplicaciones. Sin embargo, la mayor precisión para grandes conjuntos de datos modernos suele lograrse mediante **modelos complejos que incluso los expertos tienen dificultades para interpretar**, como **modelos de ensamblaje o de aprendizaje profundo**, creando una tensión entre precisión e interpretabilidad. Como respuesta, recientemente, se han propuesto **varios métodos para ayudar a los usuarios a interpretar las predicciones de modelos complejos**, pero a menudo no está claro cómo se relacionan estos métodos, ni cuándo uno es preferible al otro. Para abordar este problema, presentamos un marco unificado para interpretar predicciones, SHAP (SHapley Additive exPlanations). **SHAP asigna a cada característica un valor de importancia para una predicción concreta**. Sus componentes novedosos incluyen: (1) la identificación de una nueva clase de medidas aditivas de importancia de características, y (2) resultados teóricos que muestran que existe una solución única en esta clase con un conjunto de propiedades deseables. La nueva clase unifica seis métodos existentes, destacable porque varios métodos recientes de la clase carecen de las propiedades deseables propuestas. Basándonos en los conocimientos de esta unificación, presentamos nuevos métodos que muestran **un mejor rendimiento computacional y/o una mayor coherencia con la intuición humana que los enfoques anteriores**.

de articulaciones dolorosas y conteo de articulaciones inflamadas. Estos datos, junto con la astenia, edad y factor reumatoide positivo, aumentan de forma llamativa la probabilidad de presentar una AR y justifican la referencia del paciente a un especialista.

Comentarios

Como se explica en la nota, la comprensión del funcionamiento de estos sistemas de inteligencia artificial es problemática. No obstante, este trabajo aclara un problema fundamental: cuando remitir a un paciente a un especialista ante la sospecha de una AR, lo que desde luego es siempre deseable, para el paciente, que puede ver reducida, con una atención precoz, la probabilidad de sufrir el daño acumulado por un retraso en su tratamiento y para el especialista, que puede centrarse en la atención de pacientes más complejos.

LA TRANSCRIPTÓMICA INTEGRADA Y EL ANÁLISIS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO MUESTRA REDES INMUNES REGULATORIAS INTEGRADAS EN LA ENCEFALITIS ANTI-ANTI-NMDAR

Fang K, Li X, Wang J. *Int J Mol Sci*. 2026 Jan 21;27(2):1044.

La encefalitis anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) es un proceso neurológico debido a la existencia de interacciones neuroinmunes desreguladas. La arquitectura molecular que conecta la activación inmune asociada al tumor, la inmunidad periférica y la disfunción neuronal siguen sin estar aclaradas. Este estudio trató de establecer un marco inte-

grador computacional combinando el perfil transcriptómico multitisular, el análisis de redes de coexpresión génica ponderada, la deconvolución inmune y aspectos de aprendizaje automático, para caracterizar de forma sistemática el trasfondo de la enfermedad. El análisis conjunto de tres bases de datos GEO (Gene Expression Omnibus) independientes, que incluían transcriptomas de tejido de teratoma ovárico y sangre periférica, identificaron 2001 mRNAs consistentemente desregulados y definieron un eje transcripcional tumor-inmune-neural compartido. A través de las características de los algoritmos de selección múltiple, ACVR2B y MX1 se priorizaron como genes candidatos y se mostraban regulados a la baja de forma consistente, en las muestras de encefalitis anti-NMDAR, mostrando una correlación negativa significativa con la infiltración de los neutrófilos. La reconstrucción de una red integrada regulatoria mRNA-miRNA-lncRNA, destacó un posible eje estructural (ENSG00000262580-hsa-miR-22-3p-ACVR2B), que se propuso como hipótesis, generando un módulo regulatorio, enlazando la regulación RNA no codificante con la señalización neuro-inmune. El análisis de la vía y el perfil inmune demostraron la convergencia de vías de señalización inmune canónicas, incluidas JAK-STAT y PI3K-Akt, con módulos de comunicación neuronal, acompañados por señalizaciones inmunes innatas aumentadas. Aunque limitados por la dependencia de bases de datos públicas y pequeños tamaños muestrales, estos hallazgos delinean un programa regulatorio de sistemas de nivel neuro inmune en la encefalitis anti-NMDAR y proporcionan un marco escalable multiómico basado en redes, para investigar procesos neurológicos inmunomediados y enfermedades autoinmunes y para guiar la futura validación experimental.

Comentarios

En este estudio, los autores integraron conjuntos de datos multiómicos, transcriptómicos, de sangre periférica y de teratomas ováricos asociados a enfermedades para perfilar la expresión de ARNm, miARN e RNCn. Combinando el análisis ponderado de la red de coexpresión génica (WGCNA), el enriquecimiento funcional, la deconvolución de células inmunitarias y la priorización de características basada en aprendizaje automático, construyeron una red reguladora multicapa que va más allá del análisis de un solo gen hacia la inferencia a nivel de red. Este enfoque identifica genes agrupados, asociados al sistema inmunitario, y genera hipótesis verificables sobre las interacciones reguladoras subyacentes a la encefalitis anti-NMDAR, proporcionando una visión a nivel sistémico sobre la desregulación neuro inmune asociada a enfermedades.

ASOCIACIÓN CONJUNTA ENTRE EL VALOR DE INFLAMACIÓN PAN-INMUNE Y EL DOLOR FÍSICO CON LA AUTOPERCEPCIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO QUE EMPLEA ESTADÍSTICAS TRADICIONALES Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO INTERPRETABLE

Li Y, Liu J, Sun Y, et al. *Front Immunol* 2025;16:1711081.

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) experimentan con frecuencia aumento del dolor físico y deterioro de la autopercepción. Sin embargo, el impacto combi-

nado del valor pan-inmune de la inflamación (PIV) y del dolor percibido por el paciente en una escala analógica visual (VAS), que representa el componente de dolor subjetivo percibido por el paciente (SPP), no se ha investigado a fondo^B. Este estudio de cohorte retrospectiva incluyó datos clínicos de referencia de pacientes con AR ingresados en el Primer Hospital Adscrito de la Universidad de Anhui de Medicina china. El resultado del estudio se definió como puntuaciones SPP, mientras que las variables de exposición fueron los valores iniciales de PIV y VAS. Las asociaciones fueron evaluadas usando la correlación de Spearman, splines cúbicos restringidos (son funciones polinómicas por partes de tercer grado utilizadas para modelar relaciones no lineales entre variables, con la restricción clave de que la curva es lineal antes del primer nudo y después del último) y regresión logística multivariante. Los efectos de interacción se evaluaron incorporando los términos del producto y los mecanismos potenciales se exploraron mediante análisis de mediación. Además, se desarrollaron modelos de aumento de gradiente extremo (XGBoost) para los resultados SPP, seguidos por el método Shapley Additive ex-

planations (SHAP) para explicar los valores predichos. El análisis incluyó a 1.426 pacientes con AR. Los pacientes con niveles altos de PIV y VAS concomitantes mostraron marcadores inflamatorios significativamente elevados y puntuaciones SPP más bajas (todas $P < 0.001$). Niveles más altos de PIV y VAS estuvieron asociados de forma independiente con mayores riesgos de deterioro en múltiples dominios SPP, con interacciones multiplicativas y aditivas significativas. En comparación con el grupo de PIV bajo y VAS bajo, el grupo de PIV alto y VAS alto demostró el mayor riesgo de deterioro en el funcionamiento físico y dolor corporal, vitalidad, papel emocional, salud mental, índice chino de actividad referida por el paciente para la AR (CPRI-RA), Syndrome Score of Dampness-Heat y Syndrome Score of Dampness Stagnancy due to Spleen Deficiency. El análisis de mediación mostró que el VAS mediaba parcialmente la asociación entre la PIV y varios resultados SPP. Los modelos XGBoost integrando PIV y VAS lograron un rendimiento predictivo superior para el funcionamiento social y el CPRI-RA (ABC = 0,755 y 0,748, respectivamente). El análisis SHAP identificó el EVA y la PIV como las más importantes carac-

terísticas predictivas. Los autores concluyen que PIV y VAS son factores de riesgo independientes y sinérgicos para SPP en pacientes con AR. La evaluación combinada de PIV y VAS mejora la predicción del deterioro de la SPP y puede servir como una estrategia valiosa para optimización de la gestión clínica.

Comentarios

Este estudio se registró en International Traditional Medicine Clinical Trial Registry (ITMCTR) en junio de 2025 (registration number: ITMCTR2025001241). Se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos cumplían con los protocolos y regulaciones establecidas. Como indican los autores, sus hallazgos validan el análisis estadístico tradicional y las aproximaciones de aprendizaje automático, demostrando que el componente inmune de la inflamación y la valoración del paciente, de forma independiente y sinérgica, aumentan el riesgo de deterioro del paciente. La interacción entre PIV y VAS amplifican la probabilidad resultados multidimensionales, con VAS actuando como una vía de mediación a través de la cual PIV influye sobre el deterioro SPP.

^B Durante mucho tiempo, la desconexión entre los marcadores tradicionales de inflamación y la experiencia subjetiva del paciente ha limitado la interpretación de la actividad de la enfermedad en la AR. El International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) ha propuesto un conjunto de resultados referidos por el paciente (PROs) para las artritis inflamatorias, incluida la AR, que se focalizan en el dolor, limitaciones de actividad, astenia e impacto global en su salud emocional y física, recomendando su implementación general. La SPP deriva de un marco de evaluación de resultados estandarizados, integrados por el SF-36, el Chinese Patient-Reported Activity Index for Rheumatoid Arthritis (CPRI-RA), el Self-Rating Anxiety Scale (SAS) y la Self-Rating Depression Scale (SDS). Para reflejar las características de la Medicina Tradicional China (TCM) y recoger los efectos dinámicos relacionados con el síndrome, se incorporó una novedosa evaluación TCM-específica, que incluía tres dimensiones comunes en pacientes con AR: Syndrome Score of Dampness-Heat, Syndrome Score of Dampness Stagnancy due to Spleen Deficiency y Syndrome Score of Blood Stasis.

^C Spleen Deficiency with Dampness Stagnancy is a common pattern where the digestive system (the "Spleen") fails to transform fluids, leading to a "heavy" or "logged" feeling in the body. In Traditional Chinese Medicine (TCM), Dampness-Heat (Shi-Re) is a more aggressive and "inflamed" progression compared to simple Spleen Deficiency. While Spleen Deficiency is "cold and sluggish," Dampness-Heat is "sticky and burning." Clinically, practitioners often use the Dampness Syndrome Scale of Chinese Medicine (DSSCM) or specific questionnaires for Large Intestine Dampness-Heat (LIDHSQ) to quantify severity.

NEFROLOGÍA



Ana
Ávila
Bernabéu ¹



Adoración
Martín
Gómez ²



María del Mar
Castilla
Castellano ³

¹ Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

² Servicio de Nefrología.
Hospital de Poniente. El Ejido Almería

³ Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

¿CUÁNTO SOMOS DE EXIGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS GLOMERULOPATÍAS?

From progression to remission: a new paradigm for success in chronic kidney disease. Tangri N, Neuen BL, Cherney DZ, Tuttle KR, Perkovic V. *Kidney International* 2026;109:17–21.

Realizo una mezcla entre la editorial descrita y pensamientos de una nefróloga:

Partiendo del mundo de la nefropatía diabética, lo que llamamos ha dado lugar al concepto de “nefroprotección” en glomerulopatías, que define aquellas terapias no puramente inmunes (digo “puramente porque los iSGLT2 han demostrado descenso de los inmunocomplejos en biopsias experimentales).

Estos autores relatan muy bien en esta editorial un enfoque diferente y más exigente en el planteamiento de las enfermedades glomerulares, tomando de ejemplo la nefropatía IgA, y es llegar a la remisión analítica de la enfermedad renal crónica (tengamos en cuenta que la albuminuria presente más de 3 meses ya es considerada ERC estadio 2) más

que el enlentecimiento y retraso de la llegada a tratamiento renal sustitutivo, teniendo en cuenta que el desenlace más común de la ERC es la muerte prematura antes de llegar a diálisis. ¡¡Vamos tarde señores y señoras si sólo queremos retrasar la entrada en la misma!!

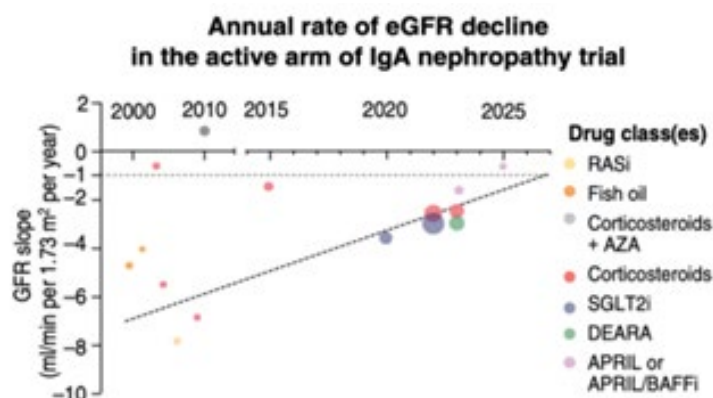
Por otro lado, hacen hincapié en la diferencia entre remisión y curación. No se trata de curar la enfermedad, ya que la mayoría de las enfermedades autoinmunes son crónicas y cursan en brotes, pero sí remitir la ERC lo máximo posible y no conformarnos con la reducción de la proteinuria un tanto por ciento o estabilización del FG. Los autores enfocan su pasión en mantener la salud renal (los riñones saños) más que en enlentecer la progresión de la ERC.

Hablando de la reducción de la proteinuria. ¿En qué niveles nos sentimos satisfechos? En el 2006, la ACR publicó como criterio de respuesta completa en nefritis lúpica (NL) el <200mg/g, algo apoyado tres años después por muchos expertos que, sin embargo, siguen manteniendo en las guías o documento de consenso de los últimos años el “<500mg/g” como exi-

gencia de respuesta completa en esta enfermedad. Sabiendo que en la población general, grados de microalbuminuria considerados normales (8-10mg/g) suponen un factor de riesgo independiente para muerte y enfermedad cardiovascular, independientemente del grado de filtrado glomerular (CKD prognosis consortium The Lancet 2010), y que las pacientes con NL llegan a diálisis y presentan enfermedad cardiovascular con la misma frecuencia que la nefropatía diabética, por ejemplo (Chrysostomou C *KI* 2024), ¿no creemos debiéramos ser más exigentes y perseguir la microalbuminuria 0 o, al menos, reducir el dintel de exigencia en determinadas qué pacientes?

¿Significa esto polimediar al paciente con iSRA-A, iSGLT2, aGIP (que, por cierto, poco se usan como nefroprotectores cuando en nefropatía diabética ya se ha demostrado su utilidad) desde el minuto 0? No lo sabemos, pero el arte médico trata de ello, de saber combinar fármacos a qué tipo de pacientes, un seguimiento cercano y de calidad y, por supuesto, no dar por sabido las medidas higinénicodietéticas

	Historical paradigm: slow CKD progression	New paradigm: aim to achieve CKD remission
Goal	• Delay the inevitable loss of kidney function	• Halt decline in kidney function to normal healthy aging (<1 ml/min per 1.73 m ² per year) OR achieve normalization of GFR and albuminuria
Therapeutic context	• Few effective therapies to prevent loss of kidney function	• Combination therapy with highly effective and safe agents (RASi, SGLT2i, ns-MRA, GLP-1RA, disease-specific therapies [e.g., B-cell-targeted therapies])
Workforce and policy focus	• Major focus on the provision of dialysis and kidney transplantation services	• Early detection, population-based screening, risk-based implementation of guideline-directed therapies



MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT) EN EL SENO DE UNA HTA MALIGNA O HTA MALIGNA EN EL SENO DE UNA MAT: ¿HUEVO O GALLINA? ¿MEDIADA O NO POR COMPLEMENTO?

Severe hypertension with thrombotic microangiopathy: the need for pathogenically targeted treatments. Praga M, Caravaca-Fontán F, Cavero T, Fernández- Juárez G, Gutiérrez E and Goicoechea de Jorge E. *Kidney International* (2026) 109, 297–308

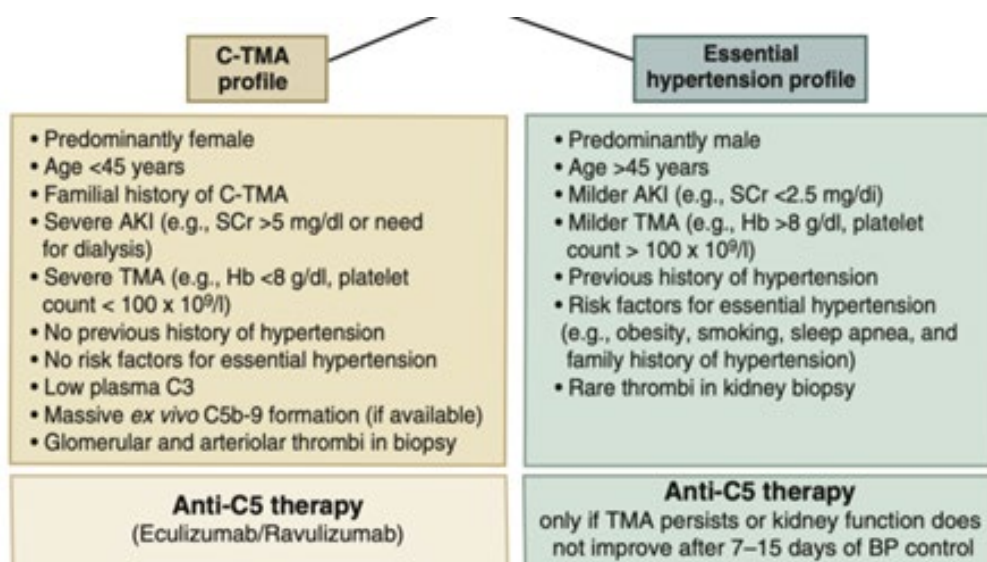
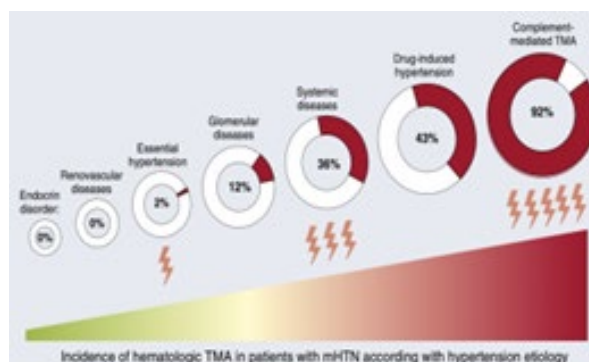
Ambas situaciones son factibles, y aprender a diferenciarlas es a lo que estos autores nos animan mostrándonos las diferencias fisiopatológicas y algunos detalles basados en probabilidades de series publicadas.

A nivel histopatológico, se ha objetivado mayor depósito del complemento en las MAT-c y, lo que es más llamativo, la presencia de trombos arteriales o glomerulares, raramente descritos en las biopsias de pa-

cientes con MAT por HTAm o HE, sí son frecuentemente encontrados en las MAT-c. En la fase líquida, es más probable encontrar alteraciones funcionales del complemento en las MAT-c que en el resto.

El diferenciar estas etiologías puede ayudarnos a la hora de la prontitud de elección del tratamiento en cuanto a los bloqueantes del complemento. Es una revisión de lectura didáctica que alantamos a leer detenidamente.

Se trata de una revisión conceptual y etiológica sobre la coexistencia de una microangiopatía trombótica (MAT) e hipertensión maligna (HTAm). ¿Puede una HTAm desarrollar una MAT por lesión endotelial física de la propia presión sobre la pared arterial o esconde un defecto genético del complemento?



IMPORTANCIA DEL ÍNDICE DE CRONICIDAD, EL FILTRADO GLOMERULAR BASAL Y LA RESPUESTA TEMPRANA EN EL PRONÓSTICO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Predictors of Long-term Response in Patients With Lupus Nephritis.

Moroni G, Calatroni M, Uzzo M, et al.

Kidney Int Rep. 2025;11(3):103747.

Published 2025 Dec 26. doi:10.1016/j.ekir.2025.103747

El estudio busca determinar qué factores se asocian con una recuperación renal completa y sostenida en pacientes con nefritis lúpica (NL). Respuesta renal completa (RRC) en pacientes con NL, definida como una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) > 90 ml/min/1,73 m², proteinuria < 150 mg/día y sedimento urinario inactivo.

Se analizó una cohorte de 245 pacientes con nefritis lúpica de un único centro, diagnosticados a lo largo de más de 40 años (entre 1980 y 2021), con un seguimiento prolongado (mediana de 14 años) tras el tratamiento inicial. La mayoría de los pacientes tenían nefritis lúpica proliferativa (principalmente clase IV). La mediana de los índices de actividad fue 6 y de cronicidad 1. Solo una cuarta parte de los pacientes recibió hidroxicloroquina al inicio.

Al año del inicio del tratamiento, el 57,1% de los pacientes alcanzó una RRC, el 27,9% logró una RRP (definida como eGFR > 90 ml/min/1,73 m² y proteinuria < 0,7g/día), y el 32,5% no presentó respuesta. Al final del seguimiento, la mortalidad fue baja y la mayoría de los pacientes conservaba una función renal relativamente preservada; el 80% tenía eGFR > 60 ml/min/1,73 m², aunque una proporción relevante presentaba ERC avanzada (estadios G3–G5). Las tasas de brotes de LES y de res-

puesta renal no difirieron significativamente entre las clases histológicas, aunque la clase IV mostró la RRC más baja. La progresión a ERC avanzada fue poco frecuente en clases II y III. La ciclofosfamida no mejoró significativamente la RRC frente a otros esquemas y se asoció a neoplasias tardías. Los principales predictores independientes de mala respuesta a largo plazo fueron un eGFR basal < 60 ml/min/1,73 m², mayor cronicidad histológica y no alcanzar RRC al primer año.

Comentarios

La tasa de respuesta renal completa (RRC) observada en el estudio (57 % al año), en consonancia con otros estudios de práctica clínica real, es superior a la descrita en ensayos clínicos recientes [BLISS-LN: 30% con belimumab frente a 20% en el grupo control para RRC a 2 años; AURORA: 41% con voclosporina frente a 23% en el grupo control para RRC a 1 año]. Esta diferencia probablemente refleja variaciones metodológicas y en las características de las poblaciones estudiadas, más que una superioridad terapéutica real. En particular, el diseño observacional y retrospectivo puede introducir un sesgo de selección, además, en la práctica clínica real existe una mayor flexibilidad para individualizar y ajustar los tratamientos según la respuesta, a diferencia de los ensayos clínicos, que se rigen por protocolos terapéuticos estrictos.

El pronóstico renal parece estar determinado principalmente por la gravedad inicial de la enfermedad, el grado de cronicidad histológica y la respuesta terapéutica temprana, más que por la clase histológica o el agente inmunosupresor específico empleado. El diagnóstico y tratamiento tempranos son clave para prevenir daño renal crónico.

MÁS ALLÁ DEL CORTO PLAZO: TRASPLANTE RENAL Y VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Outcomes After Kidney Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Renal Vasculitis.

Dekervel M, Traversat P, Gatault P, et al.

Kidney Int Rep. 2025;10(10):3465-3483.

doi:10.1016/j.ekir.2025.07.008

En los pacientes con vasculitis asociada a ANCA que desarrollan insuficiencia renal avanzada, el trasplante renal es la opción terapéutica de elección, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida, con resultados globales de supervivencia del paciente y del injerto similares a los de otros receptores de trasplante renal, aunque algunos estudios han descrito resultados discrepantes.

Un estudio multicéntrico francés (2005–2023) evaluó los resultados del trasplante renal en 206 pacientes con glomerulonefritis asociada a VAA, comparándolos con 412 controles emparejados, en el contexto actual de inmunosupresión. Las recaídas de la VAA tras el trasplante fueron poco frecuentes (7 %), pero cuando ocurrieron tuvieron un impacto clínico muy relevante, al multiplicar por 3,5 el riesgo de pérdida del injerto y aumentar la incidencia de rechazo agudo, sin afectar de forma significativa la supervivencia del paciente.

En la mayoría de estos casos, la positividad de ANCA persistió tanto en el momento del trasplante como durante la recaída. Aunque las diferencias en supervivencia a corto plazo (1 año) fueron mínimas, a medio y largo plazo (5 y especialmente 10 años) los pacientes trasplantados por AAV-GN presentaron una mortalidad significativamente mayor que los receptores emparejados por otras etiologías.

Comentarios

La guía KDIGO 2024 de VAA, aconseja posponer el trasplante renal hasta alcanzar al menos 6 meses de remisión clínica y subraya que la positividad persistente de ANCA no debería constituir un motivo para retrasarlo. El trasplante renal en pacientes con VAA es seguro y eficaz, con resultados iniciales comparables a los de otros transplantados. Sin embargo, a largo plazo existe un exceso de riesgo tanto de pérdida del injerto como de mortalidad, en gran medida impulsado por las recaídas, infrecuentes pero de consecuencias graves. La positividad de ANCA pretrasplante se asocia con un mayor riesgo de recaída, pero paradójicamente con una menor incidencia de rechazo agudo, posiblemente debido a una inmuno-

supresión más intensa o prolongada en estos pacientes.

La evidencia disponible no es uniforme, y se requieren estudios prospectivos para clarificar su impacto neto. En cualquier caso, la positividad de ANCA pretrasplante no se asocia con peor supervivencia del paciente ni del injerto, por lo que no debe considerarse una contraindicación para el trasplante.

El uso de azatioprina se asoció con un mayor riesgo de rechazo y fracaso del injerto, por lo que se recomienda el empleo de micofenolato mofetil. Aunque la azatioprina ha demostrado ser superior al micofenolato fuera del contexto del trasplante para el mantenimiento de la remisión de la VAA (*Hiemstra TF et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission main-*

tenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:2381–2388).

Una limitación relevante del estudio es su diseño retrospectivo. Además, en la mayoría de los pacientes no se disponía de la fecha exacta de remisión de la vasculitis, lo que impidió analizar si un trasplante muy precoz se asociaba con mayor mortalidad, como se ha descrito previamente.

Estos datos refuerzan la recomendación KDIGO de esperar al menos 6 meses tras la remisión, aunque en la práctica clínica los tiempos de espera suelen ser mayores. El momento óptimo del trasplante no está claramente definido y parece depender más de la estabilidad clínica que de un intervalo temporal fijo.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio
Sánchez
Román ¹



Francisco J.
García
Hernández ^{1,2}



Rocío
González
León ^{1,2}

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

ANIFROLUMAB EN DERMATOMIOSITIS REFRACTARIA

Patel S, Jeurling S, Albayda J, et al
Rheumatology (Oxford). 2025; 64:6354-6358.

Este estudio retrospectivo describe la experiencia de un centro terciario con anifrolumab, antagonista del receptor de interferón tipo I (IFNAR1), en cuatro pacientes adultos con dermatomiositis (DM). Los autores pertenecen a los Departamentos de Dermatología y de Medicina Interna (División

de Reumatología) de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins (Baltimore, EE. UU.). Aunque pequeña, esta serie constituye la primera publicación que documenta la capacidad de anifrolumab para tratar manifestaciones cutáneas y extracutáneas (musculares, articulares y disfagia) en DM o DM amiopática refractaria a terapias sistémicas convencionales.

Se revisaron los registros de cuatro pacientes con DM de inicio en la edad adulta atendidos en la Clínica de Enfermedades

Cutáneas Autoinmunes del Tejido Conectivo del Hospital Johns Hopkins, que recibieron anifrolumab 300 mg cada 4 semanas entre abril y agosto de 2024. Se recopilaron datos demográficos, gravedad de la enfermedad, parámetros analíticos, Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) y detalles terapéuticos. La actividad cutánea se evaluó mediante CDASI-A; las manifestaciones extracutáneas mediante CK, fuerza muscular (MMT-8), exploración física y cambios en tratamientos concomitantes.

La respuesta clínica se valoró tras tres infusiones en los pacientes 1 y 3, y tras dos infusiones en los pacientes 2 y 4. Todos mostraron mejoría cutánea, con una reducción mediana del CDASI-A de 12 puntos o 49,4% (rango 5–21; 26,9–77,8%). Los pacientes 1-3 experimentaron además mejoría de artralgia/sinovitis, disfagia, fuerza muscular y niveles de creatinina. Los pacientes 1 y 4 pudieron reducir o suspender terapias sistémicas, incluidos esteroides e inmunomoduladores (IgIV, belimumab, azatioprina y apremilast). En los dos pacientes con datos de DLQI previos, se observó mejoría tras el tratamiento. Un caso presentó un aumento transitorio de CK asociado a la reintroducción de estatinas y un rebrote clínico tras la interrupción del fármaco por motivos administrativos, con recuperación posterior al reinicio. No se registraron efectos adversos atribuibles a anifrolumab.

Los autores concluyen que esta serie es la primera en demostrar el potencial de anifrolumab para tratar manifestaciones extracutáneas refractarias de la DM de inicio en la edad adulta, facilitar la reducción de prednisona y permitir la suspensión de otras terapias sistémicas. Estos hallazgos aportan nueva evidencia de que el bloqueo sistémico del interferón tipo I puede controlar manifestaciones multiorgánicas de la DM resistente al tratamiento, incluyendo afectación cutánea, articular y muscular.

Comentarios

Los resultados refuerzan el papel patogénico del interferón tipo I, especialmente IFN- β , en la DM. La mejoría multisistémica observada sugiere que el bloqueo de IFNAR1 podría ofrecer ventajas frente a terapias dirigidas exclusivamente a JAK o a IFN- β de forma aislada, dado que anifrolumab inhibe de manera más amplia la señalización de todos los interferones tipo I a través de IFNAR1. El fármaco mostró un beneficio clínico significativo en manifestaciones cutáneas y extracutáneas —habitualmente las más

refractarias—, con un perfil de seguridad favorable y capacidad para reducir la dependencia de esteroides y otros inmunomoduladores. Aunque limitado por el tamaño muestral y el diseño retrospectivo, este trabajo aporta evidencia preliminar que respalda la evaluación formal de anifrolumab en ensayos clínicos para DM multisistémica.

EVOLUCIÓN A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA5 POSITIVA

Ida T, Furuta S, Fujiwara M, et al. *Rheumatology*, 2025, 64, 756–762.

Este amplio estudio multicéntrico japonés analiza la evolución clínica a corto y largo plazo de 154 pacientes con dermatomiositis (DM) anti-MDA5 positiva (MDA5-DM), una forma de DM caracterizada por lesiones cutáneas típicas, escasa afectación muscular y una elevada frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), a menudo rápidamente progresiva. El objetivo principal fue describir la supervivencia, las recaídas y la evolución del título de anticuerpos anti-MDA5; como objetivos secundarios, se evaluó el impacto terapéutico de los inhibidores de JAK (JAKi) en pacientes con enfermedad grave.

Durante la fase de inducción (primeros 6 meses), la mortalidad fue del 26%, siendo la insuficiencia respiratoria por EPI la causa predominante. Los pacientes fallecidos presentaban mayor edad, más síntomas respiratorios, mayor frecuencia de EPI rápidamente progresiva (EPI-RP) y marcadores inflamatorios más elevados (LDH, CRP, KL-6, ferritina). La mayoría recibió terapias intensivas, incluyendo triple terapia (glucocorticoides a altas dosis, inhibidor de calcineurina y ciclofosfamida), pulsos de metilprednisolona, plasmaféresis o JAKi.

Entre los 114 pacientes que sobrevivieron a la inducción, la evolución a largo plazo fue favorable:

la supervivencia acumulada a 5 años alcanzó el 96,8% y la supervivencia libre de recaída el 77,4%. Se registraron 21 recaídas, mayoritariamente pulmonares, con tres fallecimientos asociados. La normalización del título de anticuerpos anti-MDA5, lograda en 54 pacientes, se asoció a un riesgo muy bajo de recaída: solo dos pacientes recaeron tras la negativización, uno de ellos con repositivización serológica. En conjunto, la persistencia de anticuerpos anti-MDA5 se relacionó estrechamente con la actividad y las recaídas.

En cuanto a la carga terapéutica, el 20% de los supervivientes alcanzó remisión sin glucocorticoides y un 7,9% logró remisión completa sin fármacos inmunosupresores, aunque tras largos periodos de tratamiento (medianas de 33 y 59 meses, respectivamente). Las infecciones graves fueron frecuentes (31,6%), y el uso de JAKi emergió como factor de riesgo independiente.

El análisis por gravedad mostró que los pacientes con EPI-RP y ferritina >1000 ng/ml (“grupo grave”) tenían una supervivencia muy inferior durante la inducción. En este subgrupo, la introducción de JAKi se asoció a una mejora significativa de la supervivencia a 6 meses en comparación con la era pre-JAKi. En cambio, en pacientes “no graves”, la triple terapia no mostró diferencias claras en supervivencia frente a esquemas iniciales menos intensivos.

Comentarios

Este estudio (el mayor hasta la fecha en MDA5-DM), muestra que, pese a la elevada mortalidad inicial asociada a la EPI-RP, los pacientes que superan la fase de inducción presentan una supervivencia a largo plazo muy favorable. La persistencia del anticuerpo anti-MDA5 se asocia estrechamente con recaídas, mientras que su normalización se vincula a un riesgo muy bajo de reactivación, lo que refuerza su utilidad como biomarcador dinámico de actividad. En los casos graves, los

inhibidores de JAK pueden mejorar la supervivencia temprana, aunque a costa de un mayor riesgo de infecciones graves, lo que subraya la necesidad de un equilibrio cuidadoso entre intensidad terapéutica y seguridad. Estos hallazgos consolidan la necesidad de estrategias terapéuticas intensivas y personalizadas en DM-MDA5, así como de un seguimiento prolongado del título de anticuerpos para guiar decisiones clínicas.

Aunque los dos trabajos que hemos analizado sucesivamente (el de Patel et al y el de Ida et al) no son comparables por diseño, tamaño muestral ni fenotipo clínico, ambos aportan un contrapunto interesante: mientras los JAKi parecen especialmente útiles en la fase inicial y en la MDA5-DM grave con EPI-RP, anifrolumab ha mostrado beneficio en manifestaciones cutáneas y sistémicas refractarias en DM clásica y amiopática, con buena tolerabilidad y reducción de la carga inmunosupresora. En conjunto, ambos trabajos ilustran cómo las terapias dirigidas al eje del interferón pueden ocupar nichos terapéuticos distintos dentro del espectro de las miopatías inflamatorias.

LOS PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS ANTI-SAE+ PRESENTAN MANIFESTACIONES CUTÁNEAS REFRACTARIAS Y DIFÍCILES DE TRATAR: SERIE DE CASOS DE DOS COHORTES ITALIANAS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Depascale R, Ghirardello A, Zanatta E, et al. Front Immunol. 2025; 16:1597282.

La identificación de autoanticuerpos específicos ha transformado de manera decisiva el abordaje de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Más allá de su utilidad diagnóstica, estos marcadores permiten delimitar fenotipos clínicos re-

lativamente homogéneos, anticipar patrones de afectación orgánica y orientar decisiones terapéuticas en un grupo de enfermedades tradicionalmente heterogéneo y difícil de estratificar. En este contexto, los anticuerpos anti-SAE (anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme) han emergido como un subtipo poco frecuente pero clínicamente reconocible dentro del espectro de la dermatomiositis.

Descritos por primera vez en 2007, y confirmada en 2009 su asociación con una cohorte de MII, los anti-SAE se asocian a un fenotipo caracterizado por inicio cutáneo prominente, miopatía tardía leve o ausente y, en algunas series, riesgo aumentado de disfagia, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) leve o subclínica (habitualmente en forma de neumonía organizativa) y neoplasia. Aunque su prevalencia en MII es baja (1–3% en asiáticos y 6–8% en caucásicos), su identificación aporta información pronóstica relevante y ayuda a distinguir un subgrupo con necesidades terapéuticas particulares, especialmente en el dominio cutáneo.

En este trabajo, Depascale et al. evalúan retrospectivamente a pacientes con anticuerpos anti-SAE (determinados mediante inmunoensayo lineal) procedentes de una cohorte multicéntrica prospectiva de pacientes con MII. Se consideraron las características al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento. La afectación muscular se evaluó mediante la Prueba Muscular Manual-8, los niveles de creatinfosfoquinasa (CK) y/o resonancia magnética; la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se evaluó mediante tomografía computarizada de alta resolución; y la afectación cutánea y articular se evaluó mediante criterio clínico.

De 170 pacientes con MII, 10 (5,9%) presentaron anticuerpos anti-SAE positivos, todos clasificados como dermatomiositis (DM); por lo tanto, entre 80 pacientes con dermatomiositis, la prevalencia de anticuerpos anti-SAE fue del 12,5%. La relación mujer: hombre fue 9:1. La

mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 1 año y la edad media al inicio de los síntomas fue de 55,5 años. El estudio confirma un patrón clínico dominado por manifestaciones cutáneas extensas (exantema en heliotropo, fotosensibilidad, signo y pápulas de Gottron en el 100% en uno de ellos con ulceraciones), pruriginosas y con elevada refractariedad terapéutica: el 60% de los pacientes requirió múltiples líneas de inmunosupresión, incluyendo ciclofosfamida o inhibidores de JAK. Cuatro pacientes presentaron artritis o artralgia; el compromiso muscular (4 pacientes) fue generalmente leve y diferido respecto al inicio cutáneo, aunque se documentó un caso de rabdomiólisis de presentación, un hallazgo excepcional en la literatura. No se observaron casos de EPI, si bien el tamaño muestral limita la interpretación de este resultado. La detección de un adenocarcinoma colorrectal en una paciente coincide con la evidencia acumulada que sugiere un riesgo no despreciable de neoplasia en este subtipo, reforzando la recomendación de cribado oncológico sistemático. Todos los pacientes fueron tratados con glucocorticoides y, además, recibieron diferentes inmunosupresores, incluida ciclofosfamida. El trabajo concluye con una revisión de la literatura, en la que los autores identifican un total de 208 pacientes, poniendo el acento en la frecuencia detectada de asociación con cáncer (12,9%), aunque la consideran probablemente subestimada debido a la ausencia de cribado sistemático y a la heterogeneidad en la notificación entre estudios (no obstante, se han comunicado frecuencias incluso más altas en series globales de pacientes con DM).

Comentarios

Como concluyen los autores, todos los pacientes con anticuerpos anti-SAE positivos se clasificaron como DM, con manifestaciones cutáneas graves y refractarias en la mayoría de los casos. La descripción de un caso de malignidad jus-

tifica, en su opinión, la detección de cáncer en todos los pacientes con anticuerpos anti-SAE. Desde una perspectiva crítica, el estudio aporta valor por la recogida prospectiva de datos clínicos y la duración del seguimiento, que permiten una caracterización sólida del curso evolutivo de este subgrupo de pacientes. Además, la descripción detallada de la refractariedad cutánea y de la respuesta a terapias emergentes como baricitinib

añade información útil para la práctica clínica. Sin embargo, las limitaciones son evidentes: el número reducido de casos, la ausencia de diversidad étnica y el diseño retrospectivo de la selección de pacientes restringen la generalización de los hallazgos. La falta de EPI en la cohorte, aunque llamativa, debe interpretarse con cautela especialmente considerando que otras series sí han descrito EPI leve o subclínica en este subtipo.

Aun así, el trabajo contribuye de manera significativa a perfilar el fenotipo anti-SAE y subraya la necesidad de estudios multicéntricos amplios que permitan definir mejor su pronóstico, su relación con neoplasias y las estrategias terapéuticas más eficaces para su difícil afectación cutánea.

Este artículo es de libre acceso en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12571823/pdf/fimmu-16-1597282.pdf>

SÍNDROME DE SJÖGREN



Isabel
Sánchez
Berná



Mónica
Zamora
Pasadas



Nuria
Navarrete
Navarrete

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

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS POR FRAGILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Salman-Monte TC, Sánchez-Piedra C, Fernández Castro M, et al. *Rheumatol Int* 2020 Aug; 40 (8):1259-1265. DOI: 10.1007/s00296-020-04615-3

Distintos estudios han demostrado la mayor prevalencia de osteoporosis (OP) y fracturas por fragilidad en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, respecto a la población general. Sin embargo, existen menos datos en los pacientes con síndrome de Sjögren (SSp). El

objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y factores sociodemográficos y clínicos asociados al desarrollo de OP y fracturas por fragilidad en pacientes con síndrome de Sjögren, utilizando datos del registro español SJO-GRENER.

Se planteó un estudio descriptivo transversal que incluyó a 437 pacientes seleccionados aleatoriamente de dicho registro. De la muestra total, el 95% eran mujeres, con una mediana de edad de 58,6 años; el 76,4% de las mujeres del registro ya eran menopáusicas en el momento del estudio.

La prevalencia global de OP fue del 18,5% (81 pacientes); en el caso de los hombres, aunque la muestra fue pequeña (21 sujetos), la prevalencia fue similar (19%). Respecto al desarrollo de fracturas por fragilidad, se identificaron en un 8,5% de la cohorte

total (37 sujetos). En comparación con otros registros, la prevalencia de OP en esta población española fue menor que la reportada en cohortes asiáticas (39,5% en pacientes postmenopáusicas y 26,1% en premenopáusicas), pero superior a otros registros europeos previos (7,8%).

El análisis multivariante identificó varios factores críticos vinculados al desarrollo de la OP en mujeres con SSp:

- **Edad:** Fue el factor de riesgo más determinante. En mujeres menopáusicas de entre 51 y 64 años, el riesgo (OR) aumentó a 9,99, mientras que en aquellas mayores de 64 años, el riesgo se disparó significativamente (OR 20,61).
- **Duración de la enfermedad:** Se encontró una asociación estadística donde cuanto mayor es

el tiempo de evolución del SSp, mayor es la probabilidad de pérdida de masa ósea (OR 1,046).

- **Tratamiento con corticosteroides:** El empleo previo de corticoides implicaba un impacto negativo en el remodelado óseo, justificando un aumento del riesgo de OP (OR 2,548).
- **Serología y comorbilidades:** Aunque en el análisis bivariente se observaron asociaciones entre OP y la presencia de anti-La e hipertensión arterial, estos factores perdieron significación en el análisis multivariante.

Por otra parte, el estudio es pionero en demostrar una asociación directa entre la actividad de la enfermedad y las fracturas. Los factores clave fueron:

- **Índice ESSDAI:** Una mayor puntuación en el índice de actividad del SSp se asoció con un incremento en el riesgo de fracturas (OR 1,080), lo que respalda la teoría de que la inflamación persistente contribuye a la fragilidad ósea.
- **Edad y duración:** Al igual que con la OP, la edad avanzada (especialmente en mayores de 64 años) y la cronicidad de la patología fueron predictores significativos de fracturas.

Como conclusión principal, el estudio advierte que los clínicos deben ser conscientes de que la edad, el tratamiento esteroideo prolongado y la alta actividad de la enfermedad son señales de alerta para el desarrollo de OP y fracturas en los pacientes con diagnóstico de SSp. Se resalta la importancia de la prevención y el tratamiento temprano de la pérdida de masa ósea en esta población para evitar complicaciones incapacitantes. No obstante, los autores reconocen limitaciones en el estudio, como el diseño retrospectivo y la falta de datos sobre niveles de vitamina D o suplementación en todos los casos.

OBESIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Cruz Bautista I, Gómez Velasco D, García-Torralba A, et al. Clin Exp Rheumatol 2025 Dec;43(12):2082-2088. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9d0mr2. Epub 2025 Sep 26. PMID: 41004314.

La obesidad suele relacionarse con trastornos metabólicos que pueden agravar las complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Además, debido a los efectos de la adiposidad sobre la inflamación, secundaria a la producción de mediadores proinflamatorios, como la leptina, que estimulan a las células T, macrófagos y otras células de la inmunidad innata, esta afección se considera un estado de inflamación crónica de bajo grado, que puede influir en la progresión de las enfermedades autoinmunes. Así, por ejemplo, los pacientes obesos con LES presentan mayor actividad de la enfermedad, mayor daño acumulado y niveles más elevados de marcadores inflamatorios. Los datos de la influencia de la obesidad en el SSp son escasos. En un estudio de una cohorte poblacional no se encontró que el IMC fuera un factor de riesgo para el SSp. Sin embargo, en otros estudios un mayor IMC sí se asoció con mayor comorbilidad y polifarmacia. Hasta la fecha solo un estudio ha investigado los efectos de la obesidad en el SSp. Hay que tener en cuenta que el IMC no distingue entre músculo y grasa, por lo que es importante incorporar también el análisis de la composición corporal. El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de obesidad en una cohorte de pacientes con SSp y evaluar su asociación con características clínicas, actividad de la enfermedad y daño. Se recogieron datos de la historia clínica, de la entrevista personal, índices de daño y actividad y se realizó una evaluación antropométrica. Además se realizó el estudio de la composición corporal mediante el análisis de la bioimpedancia, para

calcular el índice de masa grasa. El 97.8% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media de 54 años y una duración media de la enfermedad de 10 años. Se encontró un IMC normal en el 49.4% de los pacientes, bajo en el 6.6%, sobrepeso en el 27.4% y obesidad en el 19.7%. Se vio que los pacientes obesos tenían una mayor duración de la enfermedad y una puntuación ESSDAI acumulada más alta. También eran más propensos a presentar agrandamiento de la glándula parótida, afectación neurológica y niveles más elevados de globulina. Además los pacientes obesos fueron más propensos a la HTA. En cuanto a los datos serológicos, solo se pudo identificar los Ac anti-Ro como factor de riesgo de la obesidad. En cuanto a la relación con la mayor presentación de manifestaciones neurológicas puede ser explicado de una forma bidireccional: la obesidad puede ser un factor de riesgo a través de la inflamación crónica, mediada por ejemplo por la IL-17. Y, por otro lado, se produce un deterioro progresivo de la funcionalidad y movilidad, lo que a su vez provoca obesidad. En este estudio encontramos varias limitaciones: su diseño transversal, lo que no permitió establecer causalidad; un posible sesgo de selección (el reclutamiento se produjo en un centro de referencia terciario); y no se evaluó la relación entre la obesidad y la respuesta al tratamiento. Los obesos pueden tener un aclaramiento y distribución farmacocinética diferentes.

Comentarios

Teniendo en cuenta todo lo anterior se necesitan estudios bien diseñados, prospectivos, con cohortes multiétnicas. En cualquier caso, sí es bien conocido el efecto de la obesidad sobre el estado de inflamación crónica, por lo que es fundamental transmitir a nuestras pacientes un estilo de vida saludable, que incluya alimentación sana y ejercicio físico, fundamentalmente entrenamiento de

fuerza. En este sentido se están desarrollando, en distintos hospitales, unidades especializadas en

prescripción de ejercicio físico en diferentes patologías, siendo uno de los objetivos a tener en cuenta

para incorporar a las unidades multidisciplinarias que tratan las enfermedades autoinmunes.

DIGESTIVO



Javier
García
Verdejo



María del Pilar
Martínez
Tirado



Beatriz
Zúñiga de Mora
Figueroa

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario
San Cecilio, Granada

EPIDEMIOLOGÍA, PATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: AVANCES DE LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS

Jian Wan¹, Jiaming Zhou¹,
Zhuo Wang¹ et al.
Chinese Medical Journal 2025;138(7)

El artículo es una revisión que sintetiza los avances más relevantes en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) publicados en los dos años previos a su aparición (fundamentalmente 2023–2024). Parte de la idea de que la EII ha dejado de ser una patología circunscrita a Occidente para convertirse en una enfermedad global, con un crecimiento especialmente marcado en Asia y países en vías de desarrollo. Este cambio epidemiológico se atribuye a factores ambientales como la urbanización, la occidentalización de la dieta, el uso precoz de antibióticos y otros determinantes del exposoma.

En el apartado de patogenia, el artículo refuerza el modelo multifactorial clásico de la EII, basado en la interacción entre susceptibilidad genética, disbiosis intestinal, alteración de la barrera epitelial y respuesta inmunitaria aberrante. Se describen más de 240 loci genéticos asociados a EII, muchos

de ellos implicados en el reconocimiento microbiano, la integridad epitelial y la regulación de la inmunidad innata y adaptativa. Destacan de forma reiterada las vías IL-23/Th17 y JAK-STAT como ejes centrales de la inflamación intestinal crónica.

La microbiota intestinal ocupa un papel protagonista en la revisión. Se describe una disbiosis característica, con disminución de la diversidad bacteriana y de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, junto con un aumento de especies proinflamatorias. El artículo insiste en la relación bidireccional entre inflamación y microbiota, así como en el interés creciente por áreas aún emergentes como el microbioma, el viroma y la metabolómica, aunque reconoce que la mayoría de estos hallazgos todavía carecen de aplicación clínica directa.

Respecto a la barrera intestinal, se revisan los mecanismos que conducen al aumento de la permeabilidad epitelial, incluyendo la disfunción de las tight junctions y el daño epitelial inducido por la inflamación. Esta alteración facilita la translocación de antígenos microbianos y perpetúa la activación inmune, consolidando un círculo vicioso inflamatorio.

En el ámbito del diagnóstico, el artículo reafirma el enfoque multimodal basado en la combinación

de clínica, endoscopia, histología, biomarcadores e imagen. La calprotectina fecal se mantiene como el biomarcador no invasivo de referencia, mientras que la resonancia magnética intestinal se consolida como técnica clave en la evaluación de la enfermedad de Crohn, en un intento de reducir la exposición acumulada a radiación.

Finalmente, en el apartado terapéutico, se repasan las principales novedades en el tratamiento médico de la EII, destacando el papel creciente de los biológicos dirigidos frente a IL-12/23 y IL-23, así como de las pequeñas moléculas, especialmente los inhibidores de JAK y los moduladores del receptor S1P. El artículo subraya la tendencia actual hacia estrategias de tratamiento precoz, enfoque *treat-to-target* y medicina personalizada, aunque reconoce que esta última sigue siendo más una aspiración que una realidad plenamente implementada.

Comentarios

El principal valor del artículo está en que ordena y actualiza de forma clara el conocimiento reciente sobre la EII, integrando epidemiología, patogenia y tratamiento sin perderse en excesos técnicos. Es una revisión cómoda de leer y útil para tener una visión panorámica de hacia dónde va el campo.

Desde el punto de vista práctico, refuerza ideas que ya están calando en la clínica diaria: la EII es una enfermedad cada vez más frecuente a nivel global, la microbiota y la barrera intestinal son actores clave (aunque todavía con pocas implicaciones terapéuticas directas) y el tratamiento avanza hacia dianas inmunológicas más específicas y estrategias más proactivas. Sin embargo, el artículo se queda corto a la hora de traducir estos avances en decisiones clínicas concretas.

Como limitación principal, al tratarse de una revisión narrativa, la selección de estudios no es sistemática y el nivel de evidencia

se da casi por supuesto. Además, dedica mucho espacio a áreas emergentes como las “ómicas”, con un tono optimista que probablemente va por delante de lo que hoy podemos aplicar en consulta.

Por último, un tema que me parece interesante del artículo es la consolidación de la monitorización moderna de la EII, basada en el seguimiento estrecho y no invasivo de la actividad inflamatoria. La utilización de calprotectina fecal seriada se reafirma como pilar fundamental para anticipar brotes, evaluar respuesta terapéutica y guiar estrategias treatment-target sin depender exclusivamente de la endoscopia. A esto

se suma el desarrollo de modelos de telemedicina, que permiten un seguimiento más dinámico, centrado en el paciente y con menor carga asistencial, favoreciendo ajustes precoces del tratamiento. De forma incipiente, el artículo apunta al potencial de los dispositivos digitales y wearables, como smartwatches, para monitorizar parámetros fisiológicos y patrones de actividad que podrían actuar como marcadores indirectos de actividad de la enfermedad, abriendo la puerta a una EII cada vez más monitorizada en tiempo real, predictiva y personalizada, aunque todavía con una implementación clínica limitada.

SARCOIDOSIS



Agustín Colodro Ruiz

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Universitario de Jaén

SARCOIDOSIS: A STATE-OF-THE-ART REVIEW

Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, et al. Sarcoidosis: A State-Of-The-Art Review. Eur Respir J 2025; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2025>).

Se trata de un artículo en el que los autores hacen un repaso a los diversos aspectos de la sarcoidosis, que vamos a resumir aquí. Llama la atención que no mencionan el tratamiento de la sarcoidosis cardiaca ni de afectación neurológica remitiendo al lector a la guía actual de la ERS; también la poca referencia a los tratamientos en caso de fracaso de las estrategias actuales. No obstante, creo que es un buen resumen global de esta enfermedad.

Introducción. La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica compleja que puede afectar múltiples órganos, siendo la afectación pulmonar la más frecuente. Su patogenia implica predisposición genética y disregulación inmunitaria crónica, que aumentan la susceptibilidad a desencadenantes ambientales o endógenos, dando lugar a una respuesta inmunitaria aberrante.

Epidemiología. La sarcoidosis se presenta en todo el mundo, afectando a todas las razas y más comúnmente a individuos jóvenes y de mediana edad de ambos sexos (la edad promedio en el momento del diagnóstico es de alrededor de 50 años), con una incidencia anual que varía entre 1 y 15 por 100,000

personas, con tasas más bajas en los países de Asia Oriental y más altas en Escandinavia. Es más grave en pacientes negros. El tabaquismo se asocia con un menor riesgo de sarcoidosis. La mortalidad parece estar aumentando, con mayor riesgo en el sexo femenino, la edad avanzada y los pacientes negros.

Genética. Estudios genéticos recientes han destacado el papel fundamental que desempeña la variación del ADN en la susceptibilidad y progresión de la sarcoidosis, así como en las diversas manifestaciones de la misma, es decir, en su heterogeneidad. Existen dos dominios genómicos: genes relacionados con el antígeno leucocitario humano (HLA) y no relaciona-

dos con el HLA.

HLA-DRB1 se ha asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de enfermedad, progresión y fenotipos clínicos.

Un estudio genético con una matriz de SNP (single nucleotide polymorphisms) basada en genes asociados con autoinmunidad y enfermedades inmunomediadas, reveló que la arquitectura genética de la sarcoidosis está determinada inmunológicamente y que las arquitecturas genéticas de los fenotipos clínicos (p. ej., sarcoidosis con síndrome de Löfgren y sarcoidosis sin síndrome de Löfgren) difieren en muchos aspectos.

Variantes en la región PVT1 (plasmacytoma variant translocation 1) se asocian con riesgo de fibrosis pulmonar. Y estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado variantes genéticas en genes como BTNL2 y ANXA11.

Inmunopatogenia. La formación de granulomas no necróticos es la característica histopatológica clave de la sarcoidosis. La inmunopatogenia propuesta implica una interacción dinámica entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo, las células inmunitarias innatas (monocitos y macrófagos) secretan citocinas y quimiocinas proinflamatorias que contribuyen a la formación de granulomas y al reclutamiento de células inmunitarias adaptativas.

Múltiples estudios respaldan la función de un antígeno o antígenos incitadores, externos (polvo, microbios como *Cutibacterium acnes*, micobacterias, hongos) o internos (vimentina), en el desarrollo de los granulomas. La variación estacional en la incidencia, con picos en invierno y principios de primavera, y el gradiente geográfico norte-sur de la distribución de la sarcoidosis sugieren la existencia de desencadenantes ambientales.

Factores ambientales pueden modular la expresión génica vía mecanismos epigenéticos, lo que destaca la importancia potencial

de estos en la sarcoidosis, donde el riesgo y la evolución de la enfermedad están vinculados a factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Además, varias categorías de fármacos se asocian con la aparición de una enfermedad granulomatosa sistémica conocida como sarcoidosis inducida por fármacos (DISR).

Presentación clínica. La sarcoidosis afecta múltiples órganos y presenta una variedad de manifestaciones clínicas que van desde pacientes totalmente asintomáticos hasta otros con síntomas potencialmente mortales.

—Sarcoidosis pulmonar: la afectación pulmonar y de los ganglios linfáticos mediastínicos se presenta en más del 90% de los casos. Los síntomas respiratorios suelen ser inespecíficos, la exploración física pulmonar y las pruebas de función pulmonar basales pueden ser normales. La sarcoidosis puede diagnosticarse en pacientes asintomáticos que presentan linfadenopatía hiliar bilateral (LHB) con o sin afectación del parénquima pulmonar. Un subgrupo de pacientes puede presentarse como Síndrome de Löfgren (caracterizado por LHB y aparición aguda de eritema nodoso, inflamación periarticular o artritis de los tobillos y fiebre).

—Sarcoidosis extrapulmonar: la afectación extrapulmonar clínicamente manifiesta se presenta en hasta el 50% de los pacientes. Los ojos y la piel son las localizaciones más frecuentes. Aunque menos común, la afectación del sistema nervioso central o del corazón puede provocar complicaciones graves y potencialmente mortales. Síntomas inespecíficos como fatiga y neuropatía de fibras pequeñas (SFN) son frecuentes y afectan la calidad de vida.

Enfoque diagnóstico. El diagnóstico de sarcoidosis se basa en una

presentación clínica compatible, resultados de biopsia que apoyan y la exclusión de otras causas de enfermedad granulomatosa.

—Radiología: Las imágenes desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico de la sarcoidosis. La TC es superior a la RXT convencional para detectar anomalías parenquimatosas y estructuras mediastínicas/hiliares. La evaluación de la sarcoidosis extrapulmonar requiere técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM). La PET con 18F-FDG presenta una alta sensibilidad para la afectación pulmonar, aunque carece de especificidad; sin embargo, puede ser útil para guiar la selección del sitio de biopsia o evaluar la actividad inflamatoria residual cuando se sospecha sarcoidosis refractaria al tratamiento.

—Biopsia: La evidencia histológica de inflamación granulomatosa es uno de los criterios para diagnosticar sarcoidosis; en general, se selecciona el sitio de biopsia más accesible. El muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos/hiliares guiado por ecografía endobronquial o esofágica (EBUS y EUS) tiene una rentabilidad diagnóstica de alrededor del 80% y se recomienda sobre la mediastinoscopia. Si no se dispone de EBUS, se puede considerar la biopsia pulmonar endobronquial o transbronquial. La criobiopsia con EBUS y la criobiopsia pulmonar transbronquial son prometedoras en el diagnóstico. El análisis del líquido de lavado broncoalveolar (LBA) generalmente muestra un recuento de linfocitos >15% y una relación CD4/CD8 >3,5 y puede ser útil para excluir diagnósticos alternativos.

La biopsia puede no ser necesaria cuando la enfermedad se manifiesta como Síndrome de Löfgren, lupus pernio o síndrome de Heerfordt. En pacientes con LHB asintomático que no se someten a biopsia, se recomienda un seguimiento

clínico estrecho, ya que no se puede descartar un diagnóstico alternativo. Es importante destacar que todos los pacientes con síntomas sistémicos como pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna y LHB deben someterse a una biopsia, si es posible.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de las enfermedades granulomatosas es amplio y debe basarse en la integración de características clínicas, radiológicas e histopatológicas. Las características histopatológicas por sí solas no permiten distinguir la sarcoidosis de otros trastornos granulomatosos, de hecho, la histología con granulomas bien formados no es patognomónica. (Se presenta una tabla con las principales enfermedades granulomatosas que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial).

Cribado inicial de la afectación orgánica. La guía de la American Thoracic Society (ATS) ofrece recomendaciones para el cribado de la enfermedad extrapulmonar (ocular, cardíaca, renal, hepática, hematológica, del metabolismo del calcio y la vitamina D) en ausencia de síntomas específicos. Dado que aproximadamente el 20 % de los pacientes con afectación ocular no presentan síntomas, la guía de la ATS recomienda una exploración ocular basal en todos los pacientes con sarcoidosis [mientras que la declaración de la British Thoracic Society (BTS) sugiere realizar una revisión oftalmológica solo en pacientes con síntomas oculares]. A pesar de la baja sensibilidad para detectar la sarcoidosis cardíaca, se debe realizar un electrocardiograma (ECG) basal en todos los pacientes; el ecocardiograma transtorácico (ETT) y el monitor Holter no ofrecen suficiente sensibilidad para detectar la afectación cardíaca en pacientes asintomáticos, por lo que la guía de la ATS desaconseja su uso rutinario basal, aunque puede considerarse en casos seleccionados.

Raras aunque graves complicaciones extrapulmonares.

— **Sarcoidosis cardíaca (SC):** Es una de las principales causas de muerte en pacientes con sarcoidosis y clínicamente se presenta en un 2-11% de los pacientes, aunque en estudios de autopsia la prevalencia es de hasta un 26-47%. Suele presentarse como parte de una enfermedad multiorgánica, pero también puede presentarse SC aislada.

Se manifiesta como anomalías de la conducción, arritmias ventriculares y supraventriculares e insuficiencia cardíaca. Para su diagnóstico se recomienda una RM cardíaca, además, la PET con 18F-FDG puede utilizarse para evaluar la actividad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. El realce tardío de gadolinio en la RM y una captación miocárdica irregular en la PET son signos típicos de afectación cardíaca y también pueden tener importancia pronóstica.

Es necesaria la demostración de granulomas para confirmar el diagnóstico, ya que existen numerosos casos similares que pueden confundirse con SC aislada. La biopsia endomiocárdica (BEM) presenta una baja sensibilidad (<25%) para detectar granulomas debido a la distribución irregular de las lesiones. Las biopsias alternativas con mayor rendimiento diagnóstico son la primera opción para confirmar la presencia de granulomas en pacientes con sospecha de sarcoidosis cardíaca.

— **Neurosarcoidosis:** La neurosarcoidosis se presenta en un 2-8% de los pacientes con sarcoidosis, las localizaciones más comunes incluyen los nervios craneales, las leptomeninges (especialmente las basales), el eje hipotálamo-hipofisario, el parénquima cerebral y la médula espinal.

La mayoría de los pacientes con neurosarcoidosis presentan afectación extraneural; sin embargo, la neurosarcoidosis ais-

lada puede presentarse, lo que representa un reto diagnóstico. Dado que la biopsia del sistema nervioso central no es factible, se han adoptado ampliamente los criterios de diagnóstico clínico que incorporan la presencia de evidencia clínica y radiológica sugestiva de la enfermedad, junto con la confirmación de granulomas en el tejido extraneural.

La RM con contraste de gadolinio es la técnica de imagen preferida. La punción lumbar también debe considerarse; el análisis del LCR a menudo revela linfocitosis y un mayor contenido de proteínas, a veces con niveles bajos de glucosa y bandas oligoclonales, aunque ninguna de estas anomalías es patognomónica de la sarcoidosis.

Fatiga y neuropatía de fibras pequeñas.

— **Fatiga:** Es el síntoma más común de la sarcoidosis. Se presenta en más del 80% de los pacientes, puede persistir después de la remisión de la enfermedad activa y puede estar presente incluso en ausencia de afectación de otros órganos. Es un fuerte predictor de una mala calidad de vida relacionada con la salud y se ha correlacionado con la presencia de depresión, ansiedad, dolor crónico y menor tolerancia al ejercicio.

Las causas de la fatiga en la sarcoidosis incluyen la propia enfermedad, comorbilidades y complicaciones del tratamiento. La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una causa común de fatiga no relacionada con la sarcoidosis. Todas las causas de fatiga deben abordarse antes de poder diagnosticar la fatiga inducida por sarcoidosis.

— **Neuropatía de Fibras Pequeñas:** La neuropatía de fibras pequeñas (NFP) se produce por daño a las fibras nerviosas pequeñas mielinizadas (A δ) y amielínicas (C). Entre el 33-86 % de los pacientes con sarcoidosis presentan síntomas relacionados con la NFP, lo que afecta negativamente su

calidad de vida. Se manifiesta como dolor, disestesia, alodinia (síntomas sensitivos) u ojos secos, hipo/hiperhidrosis, diarrea, estreñimiento, disfunción ortostática y disfunción sexual (síntomas disautonómicos).

En ausencia de un estándar de oro, se puede realizar un diagnóstico cuando hay síntomas característicos junto con signos clínicos de disfunción sensorial, estudios de conducción nerviosa normales y hallazgos anormales en pruebas sensoriales cuantitativas (QST) o densidad disminuida de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Curso de la enfermedad: La evolución clínica de la sarcoidosis es muy variable e impredecible. La Asociación Mundial de Sarcoidosis y Otros Trastornos Granulomatosos (WASOG) clasificó el desenlace clínico: La resolución en 5 años se produjo en el 38% de los pacientes; los pacientes con Síndrome de Löfgren tienen un mejor pronóstico, con un 80% de ellos experimentando resolución espontánea, especialmente en portadores del alelo HLA-DRB1*03. Los factores asociados con la persistencia de la enfermedad incluyeron edad > 40 años, anomalías en la radiografía de tórax o afectación del bazo al momento del diagnóstico, lupus pernio y necesidad de tratamiento. Los pacientes de raza negra tienen mayor probabilidad de ser hospitalizados por sarcoidosis. La enfermedad extrapulmonar es un factor de riesgo adicional para un peor pronóstico. Hasta un cuarto de los pacientes en los primeros tres años del diagnóstico pueden presentar manifestaciones extrapulmonares de sarcoidosis después de un cribado basal negativo. Por lo tanto, la afectación de órganos extrapulmonares debe reevaluarse rutinariamente durante las visitas de seguimiento y cuando se presenten síntomas.

Manifestaciones de sarcoidosis pulmonar avanzada.

— **Fibrosis pulmonar:** Se presenta en el 10-20% de los pacientes

con afectación pulmonar y se asocia con morbilidad y un aumento significativo de la mortalidad. La TC puede observar dilatación de las vías respiratorias, bronquiectasias por tracción y cambios lineales y reticulares parenquimatosos, típicamente con predominio en los lóbulos medio y superior. El mecanismo que impulsa la fibrogénesis en pacientes con sarcoidosis es poco conocido y puede deberse a una inflamación granulomatosa persistente en pacientes genéticamente susceptibles.

El tratamiento óptimo no se ha establecido y debe individualizarse: si se observa inflamación pulmonar persistente en la PET con 18F-FDG se debe considerar tratamiento antiinflamatorio; en caso de fibrosis pulmonar progresiva (FPP) se considerará tratamiento antifibrótico con nintedanib; en algunos pacientes con fibrosis pulmonar terminal el trasplante de pulmón puede ser una opción terapéutica.

— **Infecciones:** Hasta la mitad de los pacientes con fibrosis pulmonar avanzada presentarán bronquiectasias asociadas a la sarcoidosis, principalmente en las vías respiratorias centrales, lo que puede provocar infecciones bacterianas, micobacterianas y fúngicas. Además, el tratamiento inmunosupresor a largo plazo aumenta el riesgo de infecciones. La aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APC) es la forma más común de aspergilosis pulmonar en la sarcoidosis y se complica entre el 3-12% de los casos. Se observó coinfección con bacterias, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, en el 29% de los pacientes.

— **Hipertensión pulmonar:** La hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis (HPAS) es una manifestación poco frecuente de la enfermedad, con una prevalencia entre el 3 % en población con sarcoidosis no seleccionada y el 75-98 % en pacientes candidatos a trasplante de pulmón. Su apa-

rición tras el diagnóstico de sarcoidosis ocurre entre 12-16 años después. La tasa de supervivencia estimada a 5 años es del 55 %. Predicen peor pronóstico una DLCO <35 %, una distancia recorrida en 6 minutos <300 metros, una PAP media >40 mmHg y una RVP ≥5 WU. Las opciones de tratamiento son limitadas: medicación inmunosupresora en caso de inflamación activa; el bosentán mejora la hemodinámica, pero no afecta la distancia recorrida en 6 minutos y el riociguat reduce el tiempo hasta el empeoramiento clínico y mejora la capacidad de ejercicio. El trasplante de pulmón puede ser una opción para pacientes seleccionados con SAPH, incluyendo aquellos con fibrosis terminal.

Tratamiento y monitorización de la enfermedad.

— **¿Cuándo tratar?:** La decisión de tratar se basa en el riesgo potencial de muerte, el deterioro orgánico y la reducción de la calidad de vida (CdV), y se sopesa frente a la probabilidad de remisión de la enfermedad y los posibles efectos secundarios de la medicación. En general, muchos pacientes con sarcoidosis no requieren tratamiento, especialmente en pacientes con Síndrome de Löfgren y pacientes sin deterioro de la función orgánica ni de la CdV.

— **Tratamiento de la sarcoidosis pulmonar:** La guía (The European Respiratory Society (ERS) guideline) sugiere un tratamiento inicial con 20 mg de prednisona, con una reducción gradual a <10 mg en 6 meses. Los corticosteroides inhalados no se recomiendan.

El metotrexato, recomendado como terapia de segunda línea, se ha consolidado como una opción eficaz de tratamiento de primera línea para la sarcoidosis pulmonar sintomática, aunque con una acción más gradual que la prednisona. Se recomienda una dosis objetivo de 15 a 20 mg semanales. Los pacientes tratados con metotrexato de primera

línea y con alta carga sintomática pueden beneficiarse de un tratamiento corto con prednisona adicional para un alivio rápido de los síntomas.

Aunque en estudios de baja calidad, otros fármacos han demostrado eficacia como tratamiento de segunda línea en la sarcoidosis pulmonar: azatioprina, leflunomida y micofenolato de mofetilo. La hidroxicloroquina puede incluirse como tratamiento de segunda línea, pero no como monoterapia.

— **Monitoreo y manejo a largo plazo:** El monitoreo no está estandarizado y depende de la presentación, la afectación orgánica y el riesgo de progresión. En pacientes sin tratamiento se recomienda seguimiento con la función pulmonar cada 3-12 meses. Para pacientes con tratamiento, la frecuencia de seguimiento suele ser cada 3-6 meses. En pacientes con valores basales normales, la guía de la ATS recomienda la realización de pruebas anuales de calcio, fosfatasa alcalina y función renal para detectar la aparición tardía de manifestaciones extrapulmonares de sarcoidosis, mientras que las pruebas de rutina para enfermedades cardíacas o la afectación ocular no se recomiendan en pacientes asintomáticos después de un cribado basal negativo durante el seguimiento.

Se recomienda reducir gradualmente la inmunosupresión a la dosis mínima eficaz de mantenimiento para mantener la remisión/estabilidad de la enfermedad y prevenir las recaídas. La duración óptima de la inmunosupresión representa una importante necesidad de investigación no cubierta, aunque la opinión de expertos suele recomendar de 6 a 24 meses.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar refractaria

El tratamiento de tercera línea con fármacos biológicos anti-TNF, infliximab o adalimumab, debe ofe-

cerse a pacientes sintomáticos con sarcoidosis pulmonar que se consideran con mayor riesgo de complicaciones mortales o incapacitantes, en quienes el tratamiento de segunda línea es insuficiente para controlar la enfermedad.

El manejo de los pacientes con actividad continua de la enfermedad a pesar del tratamiento con infliximab o adalimumab, o con intolerancia a esta terapia, debe incluir la consideración de terapia experimental y la participación en ensayos clínicos en un centro especializado en sarcoidosis. Se están ensayando: Inhibidor de JAK, tofacitinib. / Inhibidor de mTOR. Sirolimus. / Antifibróticos: nintedanib, pirfenidona, nerandomilast

Manejo de la sarcoidosis cardíaca y la neurosarcoidosis

El manejo de la sarcoidosis cardíaca y la neurosarcoidosis puede requerir un enfoque distinto al de la sarcoidosis pulmonar, para lo cual nos remitimos a la guía actual.

Estrategias de manejo adicionales.

El tratamiento no farmacológico desempeña un papel importante en la atención integral de los pacientes con sarcoidosis, para lograr un mejor control de los síntomas y mejorar la calidad de vida. Esto aplica particularmente a la fatiga y la neuropatía de fibras pequeñas, para las cuales el efecto de los fármacos inmunosupresores suele ser limitado.

La rehabilitación pulmonar ha demostrado mejoras en la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la fatiga; métodos psicológicos para abordar síntomas como la fatiga, la ansiedad y la depresión (la terapia cognitiva en línea basada en la atención plena, mindfulness o eMBCT), mostraron una mejora significativa y clínicamente relevante de la fatiga. Otro componente importante es la educación del paciente, para obtener más información sobre su enfermedad y participar en las decisiones sobre el tratamiento (toma de decisiones compartidas).

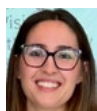
Objetivos futuros.

Persisten varias lagunas clave en el conocimiento sobre la sarcoidosis. Actualmente, carecemos de biomarcadores que predigan la progresión de la enfermedad, estratifiquen a los pacientes según su riesgo y orienten las decisiones terapéuticas. Sin embargo, técnicas innovadoras han identificado biomarcadores prometedores que requieren validación. Los enfoques para agrupar a los pacientes según endotipos o fenotipos podrían crear grupos de pacientes más homogéneos para la investigación de biomarcadores. Recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación CT de los fenotipos fibróticos y no fibróticos de la sarcoidosis como base para la posible definición de fenotipos de enfermedades independientes. Nuestro conocimiento de las vías inmunológicas que impulsan la persistencia o la resolución de la enfermedad sigue siendo limitado, lo que dificulta el desarrollo de terapias dirigidas que transformen la inflamación persistente en una remisión duradera. Se han sugerido múltiples dianas terapéuticas potenciales, incluyendo la activación anormal de linfocitos T y macrófagos, el TNF- α , la señalización de mTORC1, el IFN- γ y otras citocinas que señalizan a través de la vía JAK/STAT.

Conclusión.

Las nuevas modalidades de imagen y los avances en genética, al integrarse con las características clínicas, están empezando a permitir una estratificación más precisa y la predicción del riesgo en la heterogénea población de pacientes con sarcoidosis. Una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad también ha facilitado el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos, con ensayos clínicos que ahora se centran en vías específicas. Existe un creciente reconocimiento de que el algoritmo de tratamiento actual requiere una revisión, con énfasis en minimizar el uso de corticosteroides e implementar terapias con mayor base científica.

INFLAMACIÓN OCULAR



Ana
Palma
Marti



Encarnación
Jiménez
Rodríguez



Paloma
Rivera
de Zea



Carmen
Alba
Linero

Hospital Clínico
Universitario
Virgen de la Victoria.
Málaga.

LA CORORETINITIS PLACOIDE IMPLACABLE

Claire Y. Hooper, Franzco, Lisia Barros Ferreira et al Survey of Ophthalmology 71 (2026) 467-482

Este estudio revisa los casos publicados de coroiditis placoide implacable (RPC) y coroiditis ampiginosa entre 1962 y 2025. La enfermedad afecta predominantemente a varones jóvenes, con una mediana de edad de 23 años.

Clínicamente, se caracteriza por pérdida visual aguda e indolora, a veces profunda. Al diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan afectación bilateral, aunque una proporción significativa de casos unilaterales acaba desarrollando compromiso contralateral. La inflamación en cámara anterior y vítreo suele ser mínima. Las lesiones son placoides, amarillentas y cremosas, generalmente pequeñas y localizadas en el polo posterior.

En la angiografía fluoresceínica, las lesiones activas muestran hipofluorescencia precoz e hiperfluorescencia tardía con fuga, mientras que las cicatriciales presentan hiperfluorescencia leve sin fuga. En la OCT predominan la disrupción de la zona elipsoide, la hiperreflexividad de la retina externa y las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina; ocasionalmente se observa separación bacilar (BALAD).

Entre las asociaciones sistémicas destaca la tiroiditis autoinmune, con reportes aislados de diabetes tipo 1 y esclerosis múltiple.

El tratamiento inicial se basa en corticosteroides sistémicos, especialmente pulsos intravenosos, aunque las recurrencias son frecuentes al reducir la dosis. Por ello, se recomienda el uso temprano de inmunomoduladores como ciclosporina, azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetil.

A pesar de su curso potencialmente prolongado y recurrente, el pronóstico visual es generalmente favorable, con más del 80 % de los ojos alcanzando una agudeza visual superior a 20/50 cuando se instaura un manejo precoz y adecuado.

Comentarios

La coroiditis ampiginosa y la coroiditis placoide implacable (RPC, *relentless placoid chorioretinitis*) son términos que suelen emplearse de manera indistinta cuando la etiología no es infecciosa; sin embargo, en los casos asociados a tuberculosis se tiende a utilizar la denominación de coroiditis ampiginosa. Aunque algunos autores consideran la RPC una variante de la coroiditis serpiginosa, otros la reconocen como una entidad independiente. El grupo Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group propone clasificarlas por separado, si bien reconoce que aún falta evidencia definitiva.

Se han descrito múltiples desencadenantes infecciosos y vacunales. Aproximadamente un tercio de los pacientes no refiere síntomas previos; alrededor del 30 % presenta pródromo viral, infección o vacu-

nación en las 1-6 semanas anteriores, y cerca del 15 % manifiesta cefalea o síntomas neurológicos.

Los hallazgos definitorios en la exploración de la RPC son: numerosas lesiones coriorretinianas dispersas y ampliamente distribuidas que afectan la retina media periférica, la periferia lejana y el polo posterior; y lesiones en diferentes etapas cronológicas, con lesiones placoides cremosas recientes y lesiones pigmentadas en cicatrización presentes simultáneamente. En cuanto al tratamiento, los corticosteroides sistémicos pueden lograr control inicial, especialmente la metilprednisolona intravenosa, que suele inducir una respuesta rápida. No obstante, muchos casos son refractarios a la monoterapia oral, incluso con dosis moderadas-altas y presentan progresión o recurrencias. Por ello, se recomienda la introducción temprana de fármacos ahorradores de corticosteroides. Existe buena evidencia de eficacia para ciclosporina y azatioprina, y el micofenolato mofetil ha mostrado resultados favorables en la mayoría de los casos publicados. Entre los biológicos, adalimumab es el más utilizado y generalmente eficaz y bien tolerado a largo plazo.

El reconocimiento de su curso prolongado y el uso precoz de inmunomoduladores han mejorado el pronóstico. Más del 80 % alcanza una visión mejor de 20/50. La complicación tardía más importante es la cicatrización coriorretiniana pigmentaria extensa.

GENÉTICA



Vera
Fuentes
Moreno



Lourdes
Ortiz
Fernández

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

LA CARACTERIZACIÓN MULTIÓMICA DE PIEL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA TEMPRANA Y SIN TRATAMIENTO IDENTIFICA UN NICHOS VASCULAR PROINFLAMATORIO DE SEÑALIZACIÓN ENTRE MACRÓFAGOS Y FIBROBLASTOS

Helen C. Jarnagin, Rezvan Parvizi, Zhiyun Gong, et al. JCI insight (2025); 11(3). doi:10.1172/jci.insight.1989542

Los procesos moleculares involucrados en la fibrosis cutánea en las fases tempranas de la esclerosis sistémica (ES) siguen siendo poco comprendidos. Aunque estudios previos de secuenciación de ARN a resolución de una única célula (scRNA-seq) han caracterizado la expresión génica de piel lesionada de pacientes con ES, los mecanismos que desencadenan la inflamación inicial y la activación de los fibroblastos así como las interacciones celulares siguen siendo un desafío.

En este trabajo, Jarnagin y colaboradores emplean una estrategia multiómica integrada en la que analizan piel lesionada de pacientes con ES en fases tempranas de la enfermedad. Para ello, los autores analizaron 10 muestras de biopsias de piel de pacientes con ES cutánea difusa, sin tratamiento y debutantes en la enfermedad, y 4 controles sanos (emparejados por edad y sexo) y realizaron dos

técnicas de secuenciación diferentes. Por un lado, snATAC-seq, que mide la accesibilidad de la cromatina a nivel de célula única. Es decir, qué regiones del ADN están abiertas y qué factores de transcripción pueden actuar. Por otro lado, esta información se complementó con la tecnología del snRNA-seq, que mide los niveles de expresión génica de cada célula. Finalmente, también se incluyeron análisis transcriptómicos espaciales que miden la expresión génica sobre cortes histológicos de piel. Esta aproximación permite capturar tanto la identidad molecular de cada célula como su localización exacta dentro del tejido, proporcionando una visión de alta resolución de los cambios celulares y epigenéticos que acompañan los primeros eventos de inflamación y remodelado tisular.

Uno de los hallazgos clave es la identificación de un nicho vascular proinflamatorio compuesto por macrófagos activados y fibroblastos inmunomoduladores, que se localizan en torno a regiones vasculares. Estas áreas se caracterizan por un enriquecimiento de fibroblastos con elevada expresión de CXCL12, APOE y C7 que interactúan con células mieloides, actuando como un fenotipo temprano previo a la transición hacia fibroblastos profibróticos (miofibroblastos). El análisis de enriquecimiento de rutas biológicas mostró que la vía PI3K/AKT/mTOR aparece ampliamente activada en los fibroblastos tempranos de ES,

tanto inmunomoduladores como profibróticos. La relevancia de PI3K en estas rutas sugiere que bloquear la cascada PI3K en fibroblastos podría ser una estrategia terapéutica eficaz para frenar la progresión de la fibrosis.

El análisis de subpoblaciones de macrófagos en función de sus perfiles moleculares reveló una activación específica de las vías IL-6/JAK/STAT y fosforilación oxidativa, dos rasgos que sugieren un estado funcional hiperactivo relacionado con la inflamación persistente. Mediante análisis de ligando-receptor, los autores demuestran que los macrófagos presentes en estas lesiones tempranas secretan TGF- β y PDGF que actúan directamente sobre fibroblastos inmunomoduladores y profibróticos, promoviendo su activación y contribuyendo a un ambiente profibrótico desde las primeras etapas. Los análisis de transcriptómica espacial confirman la proximidad anatómica de estas células alrededor de los vasos, reforzando el papel de la vasculatura como punto focal de inicio de la enfermedad.

En resumen, la integración final de todos los datos muestra que la piel afectada ya presenta una colocalización compleja de células inmunitarias y estromales alrededor de estructuras vasculares desde las fases tempranas de la enfermedad, lo que sugiere que estas interacciones celulares y, no simplemente la fibrosis avanzada, son los motores iniciales de la patogénesis en la ES.

Comentarios

Este estudio supone un avance notable en la comprensión de los mecanismos patogénicos iniciales de la esclerosis sistémica, destacando especialmente la dificultad y el valor de obtener biopsias cutáneas de pacientes en fases iniciales y libres de tratamiento. Además, gracias al uso combinado de tecnologías multiómicas y espaciales, el estudio sugiere que la enfermedad se inicia en nichos vasculares donde células inmunitarias y fibroblastos interactúan activamente.

El análisis temporal propuesto en el estudio, en el que los fibroblastos inmunomoduladores caracterizan las fases iniciales mientras que poblaciones profibróticas emergen en etapas avanzadas, sugiere que la eficacia terapéutica es dependiente de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Además, la identificación de interacciones celulares específicas, responsables del establecimiento temprano del microambiente proin-

flamatorio y profibrótico, refuerza la necesidad de terapias dirigidas y personalizadas. En este sentido, los resultados abren líneas prometedoras para investigar la modulación selectiva de estos nichos celulares con el fin de ralentizar o evitar la progresión fibrosa. En conjunto, este trabajo constituye una contribución esencial al entendimiento mecanístico de la esclerosis sistémica temprana y sienta las bases para futuras terapias de precisión.

VASCULITIS



José Luis
Callejas
Rubio



Manuela
Moreno
Higuera

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

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AVACOPAN EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA. MUCHO MÁS QUE UN SIMPLE AHORRADOR DE CORTICOIDES

Geetha D, Neumann T, Karras A, et al.
Members of the ADVOCATE Study Group. RMD Open. 2025;11(4):e005743.

Avacopan (AVA) es un antagonista del receptor 1 del complemento 5a (C5a) que bloquea selectivamente los efectos del C5a, alterando la quimioatracción y activación de los neutrófilos; de administración vía oral. El ensayo ADVOCATE es un fase 3 en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (PAM y GPA) que recibieron rituximab (RTX) o ciclofosfamida (CFM) para inducir la remisión, en el que se estudió si

la adición de AVA al tratamiento no fue inferior a una reducción gradual de prednisona para lograr la remisión en la semana 26, y superior para mantener la remisión en la semana 52. Un análisis de subgrupos previo evaluó la eficacia y la seguridad de AVA frente a una reducción gradual de glucocorticoides (GC) en pacientes con GPA o PAM que recibieron terapia de inducción con RTX. Debido a que CFM continúa utilizándose en la práctica clínica habitual, especialmente cuando la respuesta a RTX es inadecuada su acceso limitado, se realizó este posthoc para conocer la eficacia y la seguridad del uso simultáneo de CFM y AVA en pacientes que recibieron terapia de inducción de base con CFM seguida de azatioprina o micofenolato de mofetilo.

Se administró CFM por vía intravenosa a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal hasta 1,2 g el día 1 y en las semanas 2, 4, 7, 10 y 13 o por vía oral a una dosis de 2 mg/

kg hasta 200 mg/día durante 14 semanas. Se administró AVA (30 mg dos veces al día) o un placebo equivalente durante 52 semanas, asignados aleatoriamente (1:1); y prednisona o un placebo equivalente en un programa de disminución gradual durante 20 semanas (60 mg por día reducidos gradualmente hasta la interrupción en la semana 21).

El objetivo principal fue la remisión en la semana 26, definida como una BVAS de 0 y sin GC en la semana 26, y la remisión sostenida, definida como una BVAS de 0 en las semanas 26 y 52, sin ningún uso de GC. La recaída se definió como actividad de la vasculitis activa después de un BVAS de 0. Como objetivos secundarios se incluyeron el uso y el índice de toxicidad de GC. En pacientes con afectación renal al inicio, los cambios en la filtrado glomerular, el cociente albúmina-creatinina urinaria y los cuestionarios de salud SF-36 y EQ-5D-5L.

La remisión con AVA en la semana 26 se alcanzó en 37/59 (62,7%) y en la semana 52 en 33/59 (55,9%) y en el grupo de GC en 34/57 (59,6%) y 30/57 (52,6%) respectivamente. En la semana 53, se observaron recaídas en 13% con AVA y en 22,6% con GC. La mejoría en la función renal, la velocidad de reducción de la albuminuria y la toxicidad por GC fue favorable a los tratados con AVA. Se describieron efectos adversos graves en 55,9 y 56,1% de los tratados con AVA y GC.

Los autores concluyen que los pacientes que recibieron AVA mostraron similares tasas de remisión que los tratados con GC, con un menor riesgo de recidiva y una mejoría mayor del filtrado glomerular.

Comentarios

Nos parecen interesantes los resultados del estudio en pacientes tratados con CFM en inducción, ya que AVA no solo sería un ahorrador caro de corticoides sino un fármaco que mejora la función renal y disminuye el riesgo de recidivas, razones de mucho peso para ampliar su utilización.

EFICACIA DE BENRA A 2 AÑOS EN PACIENTES TRATADOS DESDE EL INICIO CON BENRA Y CAMBIADOS DE MEPO A BENRA ¿QUÉ PASA CON LAS RECAÍDAS?

Merkel PA, Nair PK, Khalidi N, et al. MANDARA Study Group. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(11):1888-99.

Mepolizumab (MEPO) es un anticuerpo monoclonal anti IL-5 y benralizumab (BENRA) un antirreceptor de la IL-5 aprobados para el tratamiento de formas recurrentes o refractarias de granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GPEA) a partir de los ensayos MIRRA y MANDARA respectivamente.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad a dos años de ambos fármacos en la

remisión sostenida, analizar la reducción o retirada de corticoides, determinar la tasa de recaídas, analizar cambios en los eosinófilos periféricos y evaluar seguridad a largo plazo.

En el estudio MANDARA los pacientes recibieron de forma aleatorizada BENRA a dosis de 30 mg subcutáneos cada 4 semanas o MEPO a dosis de 300 mg subcutáneos cada 4 semanas, durante 52 semanas. A partir de ahí se realiza la extensión abierta (OLE) en el que los pacientes que recibían BENRA continuaron con BENRA y los que recibían MEPO cambiaron a BENRA. Se analizan los resultados en la semana 104 (dos años).

Se definió remisión como una BVAS de 0 con dosis de prednisona inferior o igual a 4 mg, recaídas como un aumento del BVAS >0, empeoramiento del asma, exacerbación sinusal, aumento de la dosis de corticoides u hospitalización por GEPA. Otros objetivos fueron el uso de corticoides orales, el recuento de eosinófilos, el FEV1seg, el control del asma mediante ACQ-6, la presencia de síntomas nasosinusales, la calidad de vida y la aparición de efectos adversos.

En la semana 104 la remisión fue del 62,1% en los pacientes con BENRA y del 67,7% de los que pasaron de MEPO a BENRA, alcanzando aproximadamente el 50% la remisión antes de la semana 24 y manteniéndola hasta el final del seguimiento. No se observaron recaídas durante el año de extensión en el 77,3% de los BENRA y en 67,7% de los que pasaron de MEPO a BENRA. De los que presentaron recaídas, la mayoría fueron por asma y/o afectación nasal (69,8%), 19% fueron no relacionadas con las vías aéreas (no asma ni afectación nasal) y 11,1% combinadas.

Respecto a la reducción de corticoides, se consiguió su retirada en la semana 52 en el 40,9% de los tratados con BENRA y en el 25,8% de los tratados con MEPO, y en la semana 104 en 43,9% de los tratados con BENRA y en 43,5% de los

que pasaron de MEPO a BENRA. El recuento de eosinófilos fue menor en los pacientes con BENRA. El control del asma y el FEV1seg se mantuvo estable y tampoco se observó cambios significativos en los efectos adversos.

Los autores concluyen que el tratamiento con estas terapias durante 2 años mantiene altas tasas de remisión, reduce la dependencia de corticoides, produce una reducción sostenida de eosinófilos y se asocia a bajas tasas de recaída con un perfil de seguridad favorable. Además, el cambio de MEPO a BENRA puede mejorar la reducción eosinofílica y de corticoides.

Comentarios

De la eficacia de esos fármacos en control del asma y de las manifestaciones eosinofílicas no tenemos dudas. Pero queremos saber más: de las recaídas, de cuántos pacientes estaban con inmunosupresor, qué manifestaciones clínicas tenían (eosinofílicas o vasculíticas) y qué pasó con los ANCA. Queremos saber si previene las manifestaciones asociadas al fenotípico vasculítico.

DOS ENSAYOS CLÍNICOS FALLIDOS. ABATACEPT EN GRANULOMATOSIS CON POLIANGIITIS NO GRAVE Y ANAKINRA EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

a) Langford CA, Khalidi N, Springer J, et al. *Vasculitis Clinical Research Consortium and the European Vasculitis Society. Arthritis Rheumatol.* 2025;77(12):1739-48.

b) de Boysson H, Ly KH, Geffray L, et al. *Arthritis Res Ther.* 2025;27(1):122.

Aunque los autores apuntan a problemas metodológicos, sobre todo el bajo tamaño muestral, criterios de inclusión, etc., lo más probable es que no sean las mejores dianas en estas patologías:

a) Abatacept es un fármaco biológico inmunomodulador, una proteína de fusión formada por CTLA-4 (antígeno citotóxico asociado a linfocitos T) y por la región Fc de IgG1 humana, que inhibe la activación de los linfocitos T mediante bloqueo de la coestimulación CD80/CD86-CD28, produciendo una disminución de la proliferación de células T, una disminución de citoquinas y una disminución de la activación de células B.

Por tanto, modula la respuesta adaptativa dependiente de linfocitos T, una vía quizás menos dominante en la GPA que la mediada por células B.

b) Anakinra es un antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1), un fármaco biológico que bloquea la acción de IL1 α e IL1 β , citoquinas proinflamatorias clave en varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias, especialmente indicado donde la IL-1 es fundamental como en las en-

fermedades autoinflamatorias. Aunque la IL-1 participa en la inflamación vascular, es probable que lo haga de una forma menos dominante que la IL-6.

Comentarios

Aunque los resultados de estos ensayos cierran probablemente la puerta a su aprobación en estas patologías, no las cierra definitivamente en casos desesperados con ausencia de respuesta a otros fármacos, como tratamiento off-label.

INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Norberto
Ortego
Centeno

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



MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN BASAL EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES PREEXISTENTES EN TERAPIA CON INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS

The Journal of Rheumatology 2025;xx:xxxx
doi:10.3899/jrheum.2025-0481
y 2025;xx:xxxxdoi:10.3899/
jrheum.2025-0482 First Release September
15 2025.

Un tema apenas tratado en las reuniones de enfermedades autoinmunes sistémicas es el relacionado entre estas enfermedades

y los novedosos tratamientos del cáncer mediante inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Al ver la publicación de sendas guías de práctica clínica de la Asociación Canadiense de Reumatología en el Journal of Rheumatology y habiendo, igualmente, descubierto la potencia de NotebookLM para resumir artículos médicos, decidí pedirle a esta herramienta de IA, que nos hiciera un resumen para Cuadernos de Autoinmunidad.

El resultado me ha parecido muy interesante y por eso os lo comparto.

Este documento sintetiza las directrices desarrolladas por el Grupo Canadiense de Investigación en Reumatología en Inmuno-Oncología (CanRIO) y la Asociación Canadien-

se de Reumatología (CRA). El objetivo central es orientar el manejo de la inmunosupresión basal en pacientes con enfermedades reumáticas/autoinmunes preexistentes (RD) que inician tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) para el cáncer.

La decisión clínica fundamental radica en equilibrar dos riesgos críticos:

1. Riesgo de brote: La interrupción de la inmunosupresión puede activar la enfermedad autoinmune, lo que en casos sistémicos puede ser mortal.

2. Riesgo de resultados oncológicos adversos: Existe evidencia de que la inmunosupresión concomitante (especialmente dosis

de prednisona ≥ 10 mg/día) al inicio de los ICI puede reducir la eficacia de la inmunoterapia y empeorar la supervivencia.

Conclusiones clave:

- **Artritis inflamatorias (IA):** Se recomienda generalmente la **desescalada o interrupción** de la inmunosupresión, dado que los brotes suelen ser musculoesqueléticos y no amenazan la vida.
- **Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (SARD):** Se recomienda generalmente **continuar** la inmunosupresión basal debido al alto riesgo de manifestaciones orgánicas graves o letales.
- **Enfoque multidisciplinario:** Es imperativo el proceso de decisión compartida entre oncólogos, autoinmunólogos y pacientes.

Metodología y Marco de Evidencia

Las guías fueron desarrolladas utilizando la metodología **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Se realizó una revisión sistemática de la literatura (SLR) que identificó 67 publicaciones relevantes.

Niveles de Evidencia y Fuerza de Recomendación

Nivel de Evidencia	Definición
Muy Bajo	El efecto real es probablemente muy diferente del efecto estimado.
Bajo	El efecto real podría ser significativamente diferente del estimado.
Moderado	Los autores creen que el efecto real está cerca del estimado.
Alto	Gran confianza en que el efecto real es similar al estimado.

Nota: Todas las recomendaciones específicas de estas guías fueron clasificadas como **débiles** debido a que la certeza de la evidencia es predominantemente **baja o muy baja**.

Declaraciones de Buenas Prácticas (GPS)

El panel de consenso definió ocho principios universales aplicables a todos los pacientes con RD preexistentes que inician ICI:

1. **Acceso equitativo:** La presencia de una RD preexistente no debe excluir a los pacientes de la terapia con ICI.
2. **Decisión compartida:** Se deben considerar la intención del tratamiento (curativo vs. paliativo), alternativas terapéuticas y valores del paciente.
3. **Colaboración especializada:** Se recomiendan rondas multidisciplinarias para casos complejos.
4. **No a la profilaxis:** No se recomienda iniciar o escalar inmunosupresores únicamente para prevenir un brote al empezar ICI.
5. **Dosis mínima efectiva:** Utilizar la menor cantidad de inmuno-

supresión necesaria para el control de la RD.

6. **Optimización de glucocorticoides:** Reducir la prednisona a < 10 mg/día siempre que sea posible.

7. **Quimioterapia concomitante:** En pacientes con terapia combinada (ICI + quimioterapia), se debe considerar suspender la inmunosupresión para minimizar toxicidades.

8. **Discontinuación de abatacept:** Debe suspenderse o cambiarse por otra terapia, ya que su mecanismo (análogo de CTLA-4) se opone directamente al efecto de los ICI.

Artritis inflamatorias

Las IA (Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondiloartritis y Polimialgia Reumática) se caracterizan por manifestaciones principalmente musculoesqueléticas.

Recomendaciones Específicas

Enfermedad	Recomendación	Consideración Especial
Artritis Reumatoide (AR)	Desescalar inmunosupresión, especialmente en remisión o baja actividad.	Continuar si hay manifestaciones extraarticulares graves (pulmón, ojo, vasculitis).
Polimialgia Reumática (PMR)	Reducción rápida de prednisona (idealmente < 10 mg/día).	Si no se ha logrado retirar previamente, mantener la dosis mínima efectiva.
Artritis Psoriásica (APs)	Desescalar inmunosupresión, sobre todo en baja actividad.	Continuar si hay compromiso ocular o gastrointestinal grave.
Espondiloartritis (EpA)	Desescalar o detener. Las EpA suelen responder bien a los AINE.	Continuar en casos graves de compromiso en aorta, pulmón o tracto GI.

Evidencia Clave

- Los brotes de AR son comunes (~ 52 - 59%) independientemente de si se mantiene la inmunosupresión basal.
- Los brotes de IA generalmente no son mortales y responden bien al tratamiento de rescate.
- La inmunosupresión basal podría estar asociada con un mayor riesgo de eventos adversos

relacionados con el sistema inmunitario (irAE) en algunas cohortes, posiblemente por el perfil de severidad de los pacientes tratados.

Enfermedades Sistémicas (SARD)

Las SARD representan un desafío mayor debido a su potencial de daño orgánico irreversible.

Recomendaciones Específicas

Enfermedad	Recomendación	Justificación / Subgrupos
Esclerosis Sistémica (ES)	Continuar inmunosupresión basal.	Alto riesgo de brotes graves (20% son severos). Vigilar anticuerpos anti-ARN polimerasa III.
Lupus Eritematoso (LES)	Continuar inmunosupresión y Hidroxicloroquina (HCQ).	El LES puede causar fallos orgánicos letales. La HCQ es vital para prevenir brotes y mejorar supervivencia.
Miositis	Continuar inmunosupresión basal.	Riesgo muy alto de brote. Asegurar control óptimo antes de iniciar ICI.
Vasculitis (AAV)	Continuar inmunosupresión basal.	Alto riesgo de daño orgánico severo al suspender terapia.
Sarcoidosis	Desescalar o detener (Única excepción en SARD).	Bajo riesgo de brotes severos; la mayoría responde bien a glucocorticoides si ocurren.
Enfermedad de Behçet	Continuar si hay riesgo de manifestaciones graves.	En casos mucocutáneos, priorizar colchicina para facilitar desescalada de inmunosupresores.

Hallazgos Críticos en SARD

- **Esclerosis Sistémica:** Se debe considerar la posibilidad de ES paraneoplásica si el inicio de síntomas coincide con el diagnóstico de cáncer.
- **Miositis:** Los pacientes suelen presentar brotes incluso bajo inmunosupresión, lo que subraya la agresividad de la interacción con los ICI.
- **Vasculitis:** Los pacientes con GEPA tienen un riesgo particular de colitis de novo asociada a ICI, incluso bajo tratamiento con glucocorticoides.

Impacto de la inmunosupresión en la supervivencia del cáncer

La literatura revisada arroja datos preocupantes sobre el uso de esteroides al inicio de la inmunoterapia:

- Un estudio en cáncer de pulmón (640 pacientes) mostró que el uso de prednisona >10 mg/día al inicio de ICI se asocia con una disminución en la **supervivencia libre de progresión (PFS), la supervivencia global (OS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR)**.

- La inmunosupresión iniciada de forma temprana (cerca del inicio del ICI) para tratar eventos adversos tiene efectos más perjudiciales sobre el pronóstico del cáncer que la iniciada en etapas posteriores del tratamiento.
- Aunque los datos en SARD e IA son limitados y a menudo confundidos por la gravedad de la enfermedad de base, la tendencia general sugiere que la inmunosupresión basal compromete la efectividad del ICI.

Conclusiones y Direcciones Futuras

Las guías CanRIO/CRA establecen un estándar para el manejo clínico, pero enfatizan la "pobreza de evidencia de alta calidad" en este campo.

Puntos finales de reflexión:

1. **Heterogeneidad:** No se pueden aplicar reglas generales a todas las enfermedades reumáticas; la especificidad por patología es crucial.

2. **Manejo de glucocorticoides:** El umbral de 10 mg de prednisona es un punto de referencia clínico crítico para los oncólogos.

3. **Investigación necesaria:** Existe una necesidad urgente de estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que estratifiquen los resultados por tipo de enfermedad reumática y agente inmunosupresor específico (especialmente biológicos y tsDMARDs).

Este documento se mantendrá como una **"guía viva"**, con actualizaciones previstas cada 2-3 años para integrar nueva evidencia sobre la intersección entre inmunosupresión, control de enfermedades autoinmunes y supervivencia oncológica.

Comentarios

La "ayuda" de la IA a la hora de resumir dos documentos de interés como los que aquí se presentan, me parece casi tan interesante como los dos artículos. Está claro que todo está cambiando.

RADIOLOGÍA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Carmen Pérez Valencia

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

FIBROELASTOSIS PLEUROPARENQUIMATOSA: ACTUALIZACIÓN DE HALLAZGOS EN TCAR Y CRITERIOS RADIOLÓGICOS

Gamble JL, Müller NL, Churg A, Bilawich AM. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Update on CT and Histologic Findings. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2025; 7(2):e240382.

La fibroelastosis pleuroparenquimatosas (FEPP/PPFE) es una enfermedad intersticial pulmonar poco frecuente y de reconocimiento relativamente reciente. Aunque inicialmente se consideró de etiología idiopática, en la actualidad se admite que una proporción relevante de casos es secundaria, con asociaciones descritas con trasplante pulmonar, trasplante de células madre hematopoyéticas, trasplante de médula ósea, infecciones pulmonares recurrentes, quimioterapia, fibrosis pulmonar familiar, enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, exposición a alérgenos y neumoconiosis.

Los criterios propuestos por Watanabe et al. (2019) plantean sustentar el diagnóstico mediante la combinación de hallazgos radiológicos, junto con características clínicas y pruebas funcionales. Así pues, se trata de una entidad probablemente infradiagnosticada, especialmente en fenotipos de progresión lenta

y cuando coexiste con otras enfermedades pulmonares intersticiales.

En la tomografía computarizada (TC), la FEPP se caracteriza por engrosamiento pleural visceral y fibrosis subpleural, típicamente con predominio en ambos lóbulos superiores, con correlato histológico de fibrosis pleural visceral y fibroelastosis subpleural. Este artículo revisa los criterios diagnósticos propuestos y, desde un enfoque práctico, expone el espectro de hallazgos en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) que permiten al radiólogo sospechar FEPP, valorar posibles asociaciones e identificar complicaciones.

Existe un amplio acuerdo sobre los hallazgos radiológicos típicos en TC, consistentes en engrosamiento pleural y fibrosis subpleural con predominio en lóbulos superiores, que se manifiestan como áreas de consolidación o reticulación subpleural asociadas a bronquiectasias por tracción. Estos cambios suelen progresar con el tiempo y conducen a pérdida progresiva del volumen de los lóbulos superiores. Para su evaluación, se recomienda combinar cortes axiales con reconstrucciones coronales, que resultan especialmente útiles para reconocer el patrón y su distribución.

Sin embargo, en estadios precoces, la FEPP puede solaparse con engrosamientos pleurales biapicales (“apical caps”). La

clave diagnóstica que el artículo enfatiza para diferenciarlos es la progresión temporal, ya sea por incremento de la consolidación/engrosamiento pleural o por mayor pérdida de volumen en los lóbulos superiores.

Asimismo, ante la ausencia de guías de consenso, varios autores han propuesto una serie de criterios que pueden resultar útiles a la hora de realizar un diagnóstico, especialmente desde el punto de vista radiológico:

Enomoto et al. (2017) (criterios radiológicos sin patología, FEPP idiopática): requiere consolidación subpleural bilateral en lóbulos superiores con o sin engrosamiento pleural, afectación inferior menos marcada o ausente y, de forma clave, evidencia de progresión (aumento de la consolidación/engrosamiento pleural y/o disminución del volumen de los lóbulos superiores), además de excluir otras enfermedades con causa identificable (p. ej., CTD-ILD, HP fibrosante, sarcoidosis, neumoconiosis, infección).

Watanabe et al. (2019) (criterios aplicables en un momento puntual, sin necesidad de biopsia ni de seguimiento obligatorio para su clasificación inicial): plantean categorías diagnósticas y describen como “radiológicamente posible” la presencia de múltiples focos subpleurales de consolidación con bronquiectasias de tracción, predominantemente en lóbulos

superiores, tras excluir otras causas; como “radiológicamente probable” aquellos casos en los que, además, existe ascenso hiliar en radiografía y/o pérdida de volumen de los lóbulos superiores en TC, junto con clínica compatible (p. ej., tos seca o disnea de instauración insidiosa). Por último, la última categoría corresponde con “radiológica y fisiológicamente probable” si se cumplen los criterios anteriores, junto con un porcentaje del valor teórico del cociente entre volumen residual y capacidad pulmonar total (RV/TLC %) mayor o igual al 115%, o bien un índice de masa corporal inferior o igual a 20 y RV/TLC % mayor o igual al 80%.

Aunque los criterios destacan el predominio superior, la distribución puede ser irregular: en una serie con confirmación histológica, un 29% presentó afectación similar en lóbulos superiores e inferiores (sin evidencia de predominio inferior).

Además, es frecuente la coexistencia de hallazgos crónicos en bases. En una serie de 44 pacientes con FEPP idiopática, el 89% mostró anomalías en lóbulos inferiores, predominantemente NIU o probable NIU; y en otra serie de 53 pacientes, el 83% presentó otra enfermedad pulmonar intersticial en lóbulos inferiores (NIU, posible NIU o NINE).

El neumotórax se destaca como una de las principales fuentes de morbilidad, con una prevalencia de hasta un 75% en determinadas cohortes, y se suele detectar en radiografía/TC en el contexto de progresión de los cambios apicales.

Por último, el artículo propone un seguimiento adaptado al contexto clínico:

- Hallazgos incidentales leves sin pérdida de volumen apreciable (categoría “radiológicamente posible”): TC en 6–12 meses para valorar estabilidad.
- Casos “radiológicamente probables” con distorsión arquitectural definida (p. ej., retracción hiliar y pérdida de volumen): recomienda revisión multidisciplinar.

- Sospecha de FEPP tras trasplante pulmonar o trasplante de células madre hematopoyéticas: sugiere TC de control en 6–8 semanas.

Comentarios

Este trabajo refuerza que la FEPP es una entidad poco frecuente y probablemente infradiagnosticada. Por ello, el radiólogo debe considerarla ante un patrón fibrosante apical en TCAR: engrosamiento pleural y fibrosis subpleural en lóbulos superiores con consolidación/reticulación y bronquiectasias de tracción, donde la progresión constituye el rasgo más útil para el diagnóstico diferencial,

especialmente frente a los apical caps. Asimismo, resulta clave buscar y comunicar la frecuente coexistencia de EPI basal (sobre todo NIU o probable NIU) y vigilar complicaciones como el neumotórax. Dicho esto, el marco diagnóstico aún se apoya en criterios propuestos y en series con un número limitado de casos, lo que condiciona la estandarización y la validez externa; en consecuencia, aunque el artículo es muy útil para orientar la sospecha y estructurar la discusión multidisciplinar, se necesita más investigación y cohortes mayores para consolidar criterios radiológicos de consenso y evaluar su reproducibilidad.

PEDIATRÍA



Marisol
Camacho
Lovillo ¹



María José
Lirola
Cruz ²

¹ Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica (SIRI) del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

² Pediatra Grupo IHP. Reumatología Infantil.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR PARA LA OSTEOMIELITIS CRÓNICA NO BACTERIANA PEDIÁTRICA

Zhao Y, Oliver MS, Schnabel A, Wu EY, Wang Z, Marino A, et al. **EULAR/ACR classification criteria for paediatric chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO)**. *Ann Rheum Dis*. 2025;84:1458-1468.

La osteomielitis crónica no bacteriana pediátrica (CNO) es una enfermedad ósea autoinflamatoria rara, de presentación insidiosa y gran heterogeneidad clínica. Durante décadas ha carecido de criterios de clasificación validados,

lo que ha favorecido tanto el infradiagnóstico como la inclusión de poblaciones difícilmente comparables en estudios clínicos. El artículo de Zhao et al. constituye el primer intento sistemático de resolver este problema mediante criterios consensuados internacionalmente.

El estudio emplea una metodología rigurosa, estructurada en cuatro fases: definición de los criterios por expertos, consenso y reducción de ítems, ponderación mediante análisis multicriterio y validación externa. Incluyó dos cohortes internacionales independientes (441 pacientes en desarrollo y 514 en validación), un tamaño especialmente relevante

para una enfermedad poco frecuente. La participación de múltiples centros mejora la validez externa y reduce la limitación de las series unicéntricas previas.

Los criterios parten de unas condiciones de entrada (inicio antes de los 18 años, dolor óseo persistente o limitación musculoesquelética durante al menos seis semanas y hallazgos radiológicos en hueso no artrítico) y posteriormente exigen descartar diagnósticos alternativos (infección, malignidad, escorbuto o hipofosfatasa, trombocitopenia significativa, LDH sugestiva de neoplasia o resolución completa con antibióticos). Tras este proceso se aplica un sistema ponderado de nueve dominios clínicos, analíticos e histológicos, siendo necesario alcanzar ≥ 55 puntos para clasificar al paciente como CNO.

Uno de los aspectos más relevantes del trabajo es el papel principal que pasa a tener la imagen, especialmente la resonancia magnética, en consonancia con la práctica clínica actual. La distribución multifocal, la simetría de las lesiones y determinadas localizaciones

(mandíbula o clavícula) aportan gran peso clasificatorio. Igualmente importante es que la biopsia ósea no sea obligatoria para la clasificación, aunque puede ser necesaria en la evaluación clínica para excluir patologías graves.

En la cohorte de validación, los criterios mostraron alta especificidad (98%) y sensibilidad aceptable (82%). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela. La elevada especificidad indica que identifican bien los casos “típicos”, pero también que algunos pacientes clínicamente diagnosticados de CNO pueden no cumplirlos. Los propios autores reconocen que algunas formas atípicas o incompletas pueden quedar fuera de clasificación.

El estudio presenta algunas limitaciones. No existe un verdadero patrón oro diagnóstico: la referencia final fue el diagnóstico clínico del médico remitente confirmado por expertos, por lo que la validación sigue dependiendo en gran medida del propio juicio clínico. Tampoco se realizó una revisión centralizada de las pruebas de imagen ni de la anatomía

patológica, lo que puede generar diferencias en la interpretación entre centros. Además, cuando faltaban datos analíticos se asignó una puntuación de cero, lo que probablemente hizo que algunos pacientes con información incompleta no alcanzaran la clasificación.

El aspecto conceptual clave del artículo es la diferencia entre criterios de clasificación y criterios diagnósticos. Los autores recuerdan que están diseñados para la investigación, para seleccionar poblaciones comparables, y no como herramienta diagnóstica. En la práctica asistencial, el diagnóstico continúa basándose en el juicio clínico y en la exclusión razonada de otras causas.

En conclusión, Zhao et al. proporcionan una herramienta estandarizada y robusta para la investigación en CNO y suponen un avance metodológico significativo. Sin embargo, en la consulta diaria estos criterios difícilmente sustituyen la valoración clínica. La CNO continúa siendo, en gran medida, una enfermedad que se reconoce por experiencia.

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 15 al 17 de abril de 2026.



Más información e inscripciones en aadea.es