

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 19, núm. 2. Julio de 2026

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES:

Lupus Eritematoso Cutáneo (Parte I)

**Actualización del Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune:
de las guías clínicas a la práctica real**

Literatura Comentada:

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes, Enfermedad relacionada con IgG4, Esclerodermia, Síndrome Antifosfolípido, Vasculitis, Hipertensión Pulmonar, Infecciones y Autoinmunidad, Dermatología, Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes, Miopatías Inflamatorias, Nefrología, Sarcoidosis, Digestivo, Terapia Celular y Enfermedades Autoinmunes, Enfermedad de Behçet, Pediatría, Genética y Farmacia Hospitalaria.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Lupus Eritematoso Cutáneo (Parte I)**
Ignacio Martín Suárez
M.^a Carmen Suárez Marrero
- 21 Actualización del Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune: de las Guías Clínicas a la Práctica Real**
José Manuel Sousa Martín
Filomeno Martínez Sendín

LITERATURA COMENTADA

- 28 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 34 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 36 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Norberto Ortego Centeno
- 40 Síndrome de Sjögren**
Isabel Sánchez Berná
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete

- 42 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García

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

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

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

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

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

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

- 62 Dermatología**
Manuel Sánchez Díaz
Carmen García Moronta
Salvador Arias Santiago

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

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

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

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

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

- 75 Sarcoidosis**
Agustín Colodro Ruiz

- 77 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós

- 80 Terapia Celular y Enfermedades Autoinmunes**
Enrique de Ramón Garrido

- 84 Genética**
M.^a Inmaculada Rodríguez Martín
Marialbert Acosta Herrera
Javier Martín Ibáñez

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

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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 19, Volumen 2. Julio de 2026



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

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

Colaboradores: Marialbert Acosta Herrera, Salvador Arias Santiago, Ana Ávila Bernabéu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Cristina Borrachero Garro, Joaquín Borrás Blasco, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María del Mar Castilla Castellano, Agustín Colodro Ruiz, Silvia Cornejo Uixeda, Gracia Cruz Caparrós, Francisco J. García Hernández, Carmen García Moronta, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, Javier de la Hera Fernández, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Adoración Martín Gómez, Javier Martín Ibáñez, Ignacio Martín Suárez, Filomeno Martínez Sendín, María del Pilar Martínez Tirado, Nuria Monteagudo Martínez, Manuela Moreno Higuera, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Enrique de Ramón Garrido, Raquel Ríos Fernández, José Luis Rodríguez García, M.^a Inmaculada Rodríguez Martín, Isabel Sánchez Berná, Manuel Sánchez Díaz, Julio Sánchez Román, José Manuel Sousa Martín, M.^a Carmen Suárez Marrero, Manuel Tenorio Martín, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

Imagen de portada: creada con herramientas de inteligencia artificial generativa de OpenAI (ChatGPT) a partir de un concepto y dirección artística desarrollados por los autores.

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGESIMOSÉPTIMO NÚMERO

Estimados amigos:

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de *Cuadernos*. En él podréis encontrar dos excelentes artículos de fondo. El primero es una actualización extraordinaria del lupus cutáneo, a cargo de los compañeros de la AADEA y especialistas de Dermatología y Medicina Interna (Enfermedades Autoinmunes Sistémicas) del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, Carmen Suárez e Ignacio Martín. El segundo es una actualización práctica del tratamiento de la hepatitis autoinmune, a cargo de los doctores José Manuel Sousa Martín y Filomeno Martínez Sendín, de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Contamos, además, con las revisiones habituales de la literatura reciente sobre enfermedades autoinmunes.

Por desgracia, tenemos que hacer referencia al artículo de fondo publicado en el número correspondiente al año 17, núm. 2, de noviembre de 2024, que dedicamos a hablar de avacopan, un nuevo fármaco para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA que, actuando mediante la inhibición del receptor C5a, decía haber demostrado en el ensayo clínico ADVOCATE ser tan eficaz como los corticoides para lograr la remisión y más eficaz para mantenerla. Ahora, las agencias reguladoras FDA y EMA han detectado que en el citado ensayo hubo incumplimientos de buena práctica clínica y cambios en la clasificación de algunos pacientes, de tal manera que el análisis original no mostraba superioridad del fármaco frente a los corticoides. Por si fuera poco, tras la comercialización, han aparecido problemas de seguridad muy graves (hepatitis medicamentosa y síndrome de desaparición de los conductos biliares), por lo que es más que seguro que el fármaco desaparecerá como tal.

La investigación clínica en enfermedades autoinmunes exige un compromiso absoluto con la transparencia, la rigurosidad metodológica y el respeto escrupuloso a las normas de buena práctica clínica. Cuando estos principios se vulneran, no solo se compromete la validez de los resultados: se pone en riesgo la confianza de los pacientes y de toda la comunidad científica.

Desde *Cuadernos de Autoinmunidad* defendemos con firmeza que la innovación terapéutica solo es legítima cuando se apoya en evidencia sólida, verificable y obtenida con pleno respeto a los estándares éticos y metodológicos. Rechazamos cualquier práctica que distorsione los resultados, que oculte información relevante o que ponga en riesgo la seguridad de los pacientes.

La autoinmunidad es un campo complejo, donde cada avance cuenta. Precisamente por eso, la comunidad científica debe ser inflexible en la defensa de la integridad, la honestidad y la responsabilidad. Solo así podremos garantizar que los tratamientos que llegan a nuestros pacientes son realmente seguros, eficaces y fruto de una investigación digna de su confianza.

Esperemos que este número sea de vuestro agrado.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Sistémicas. Hospital Juan Ramón Jiménez.
Huelva.



M.ª Carmen Suárez Marrero

Especialista en Dermatología y
Venereología. Presidenta de AADEA

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (PARTE I)

1. INTRODUCCIÓN: EVOLUCIÓN PARADIGMÁTICA Y PERSPECTIVAS ACTUALES DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Perspectiva histórica: del "mordisco del lobo" a la autoinmunidad sistémica

La nomenclatura del lupus eritematoso es, en sí misma, una crónica de la observación clínica dermatológica. El término "lupus" (del latín, lobo) fue acuñado inicialmente en el siglo XII por el médico Rogerius Frugardi para describir lesiones faciales ulcerosas que recordaban a las secuelas de la mordedura de este animal. No obstante, no fue hasta el siglo XIX cuando la entidad comenzó a diferenciarse del espectro de la tuberculosis cutánea. En 1851, Pierre Cazenave introdujo formalmente el término "lupus eritematoso", logrando desvincularlo de los procesos destructivos del *lupus vulgaris* y del cáncer cutáneo. Un hito fundamental ocurrió en 1872, cuando Moritz Kaposi observó que esta enfermedad cutánea podía trascender la barrera dérmica y manifestar síntomas sistémicos graves, incluyendo fiebre, artritis y afectación orgánica visceral. Esta observación transformó la percepción del lupus: de ser una curiosidad dermatológica pasó a ser considerada una patología sistémica potencialmente letal. Ya en el siglo XX, la descripción de las células LE por Hargraves en 1948 y el posterior descubrimiento de los anticuerpos antinucleares (ANA) marcaron el inicio de la era inmunológica del lupus, permitiendo que, en 1981, James Gilliam estableciera la clasificación que todavía hoy rige nuestro entendimiento: la distinción entre lesiones cutáneas

"lupus-específicas", que dividió en tres grandes grupos, y "no específicas" basada en criterios clínicos e histopatológicos.

El espectro del lupus eritematoso cutáneo en la medicina contemporánea

En la actualidad, el lupus eritematoso cutáneo (LEC) se define como un espectro de manifestaciones inflamatorias autoinmunes con una expresividad clínica altamente polimórfica. Su importancia no es solo diagnóstica, sino pronóstica: la piel actúa como un centinela biológico. Mientras que el lupus eritematoso discoide o cutáneo crónico (LECC) representa a menudo una enfermedad confinada a la piel con un riesgo de progresión sistémica inferior al 10%, el lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) es, casi de forma invariable, el reflejo de una actividad orgánica interna mediada por la autoinmunidad y el depósito de inmunocomplejos.

Desde un punto de vista fisiopatológico, el LEC es el resultado de un modelo de doble impacto. En primer lugar, una predisposición genética compleja — que involucra polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR3, HLA-DR2) y en genes reguladores de la vía del interferón (como *TREX1* o *IRF5*)— establece un umbral bajo de tolerancia inmunológica. En segundo lugar, factores epigenéticos y ambientales, predominantemente la radiación ultravioleta (UV), actúan como el desencadenante crítico. La radiación UV induce la apoptosis de los queratinocitos, lo que genera una liberación masiva de ácidos nucleicos y autoantígenos intracelulares (Ro/SSA, La/SSB) que, en individuos predispuestos, no son depurados adecuadamente ^{1,2}.

La firma del Interferón y la era terapéutica

El núcleo patogénico del LEC reside en la activación aberrante de la vía del interferón de tipo I (IFN-I). Las células dendríticas plasmocitoides infiltran la piel lúpica y secretan grandes cantidades de IFN- α , promoviendo una respuesta inflamatoria de interfase que recluta linfocitos T citotóxicos CD8+ hacia la unión dermoepidérmica. Esta "firma de interferón" no solo perpetúa la apoptosis basal, sino que se ha consolidado como la diana terapéutica más prometedora de la última década.

A pesar de que el arsenal terapéutico clásico —liderado por los antipalúdicos de síntesis y la fotoprotección— ha mejorado la calidad de vida, un porcentaje significativo de pacientes presenta formas recalcitrantes que conducen a la desfiguración, la alopecia cicatricial y un profundo impacto psicosocial. Por ello, la emergencia de la medicina de precisión, con fármacos como el anifrolumab (antagonista del receptor de IFN-I) y nuevas moléculas dirigidas a la vía JAK-STAT, obliga a una revisión profunda de nuestras estrategias actuales.

El presente artículo, que dividiremos en dos partes, tiene como objetivo desglosar las variantes del LEC bajo la lupa de la evidencia científica más reciente, integrando la correlación histopatológica con los avances en inmunología molecular, para ofrecer una guía exhaustiva que facilite el manejo clínico de vanguardia de esta compleja enfermedad.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO: LA INTERSECCIÓN GENÉTICO-AMBIENTAL

La epidemiología del LEC revela una compleja red de determinantes que condicionan no solo la incidencia, sino también la severidad fenotípica y el pronóstico de progresión sistémica.^{8, 11, 12, 13, 35}

2.1. Dinámica de incidencia y prevalencia

La incidencia estimada del LEC es de aproximadamente 4 casos por 100.000 personas-año, con una prevalencia que se sitúa en torno a 70 por 100.000 habitantes. No obstante, estas cifras presentan una variabilidad geográfica y étnica significativa:

- Sesgo étnico: el LECC muestra una incidencia hasta tres veces superior en poblaciones de ascendencia africana en comparación con caucásicos, presentando además formas más agresivas y mayor riesgo de alopecia cicatricial. Por el contrario, el lupus cutáneo subagudo (LECS) es más prevalente en poblaciones caucásicas, asociado frecuentemente al haplotipo HLA-DR3.

- Dimorfismo sexual: a diferencia del lupus eritematoso sistémico (LES), donde la ratio mujer: hombre es de 9:1, en el LEC la proporción es más equilibrada, situándose entre 3:1 y 4:1. Esta diferencia sugiere que, si bien los estrógenos juegan un papel modulador, existen mecanismos patogénicos cutáneos menos dependientes del eje hormonal que en las formas sistémicas.

2.2. Arquitectura genética: de los haplotipos a la autofagia

La susceptibilidad al LEC es poligénica y se asocia tanto con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como con loci no-MHC:

- MHC clase II: los alelos HLA-DRB1*0301 y DQB1*0201 son los predictores genéticos más potentes para el LECS y la producción de anticuerpos anti-Ro/SSA.
- Vías del interferón y autofagia: polimorfismos en genes reguladores como IRF5 (interferon regulatory factor 5) y TYK2 (tyrosine kinase 2) predisponen a una respuesta aberrante al interferón tipo I. Asimismo, variantes en genes de autofagia (como ATG5) se han vinculado con una deficiente eliminación de restos apoptóticos en el queratinocito, facilitando la exposición de autoantígenos.
- Deficiencias del complemento: aunque menos comunes, las deficiencias genéticas de los componentes tempranos del complemento (C1q, C2, C4) representan el factor de riesgo individual más elevado para el desarrollo de lupus, al impedir la opsonización y el aclaramiento de cuerpos apoptóticos.

2.3. El exposoma: factores ambientales y epigenéticos

El LEC es el paradigma de una enfermedad inducida por el entorno. El concepto de "exposoma" engloba los factores que inducen modificaciones epigenéticas (metilación del ADN y acetilación de histonas) por lo que se activan genes proinflamatorios.

A. Fotobiología: el rol crucial de la radiación UV

La radiación UV, especialmente la UV-B (280-315 nm) y, en menor medida, la UV-A (315-400 nm), es el principal desencadenante:

1. Induce la translocación de antígenos nucleares (Ro/SSA) a la superficie del queratinocito.
2. Dispara la producción de IFN- κ por los queratinocitos, lo que reduce el umbral de activación de las células dendríticas plasmocitoides (pDC).
3. Provoca daño directo en el ADN nuclear y mitocondrial, los cuales actúan como ligandos para los receptores cGAS-STING, perpetuando la inflamación. El eje cGAS-STING es el sensor de ácidos nucleicos. En condiciones normales, el ADN de una célula debe estar confinado en el núcleo o en las mitocondrias. Sin embargo, en el lupus (y específicamente tras la exposición a radiación UV en el

LECA), ocurre un daño y fuga de ADN. La radiación UV causa apoptosis y daño mitocondrial. Fragmentos de ADN nuclear o mitocondrial se "escapan" al citosol. El cGAS (el sensor), la enzima GAMP sintasa cíclica (cGAS) actúa como un radar. Cuando detecta ADN en el citosol (donde no debería estar), se activa. Una vez activada, cGAS produce una molécula mensajera llamada cGAMP. El cGAMP se une a una proteína en el retículo endoplasmático llamada STING (*stimulator of interferon genes*). STING activa una cascada de señalización que viaja al núcleo y ordena la producción masiva de Inter-

ferón de tipo I (IFN- α e IFN- β). En un paciente sano, existen nucleasas (como la TREX1) que "limpian" el ADN que se escapa al citosol. En el paciente lúpico, esta limpieza falla (por genética o por exceso de daño por la radiación UV). Esto crea un círculo vicioso: el ADN dañado activa cGAS-STING. Se libera interferón. El interferón atrae linfocitos que dañan más células. Más células dañadas liberan más ADN, reiniciando el ciclo. Por eso, muchos de los nuevos fármacos buscan "apagar" a STING para detener la producción de interferón desde la raíz, antes de que llegue a su receptor^{3, 6, 12}. (Figura 1)

Figura 1.

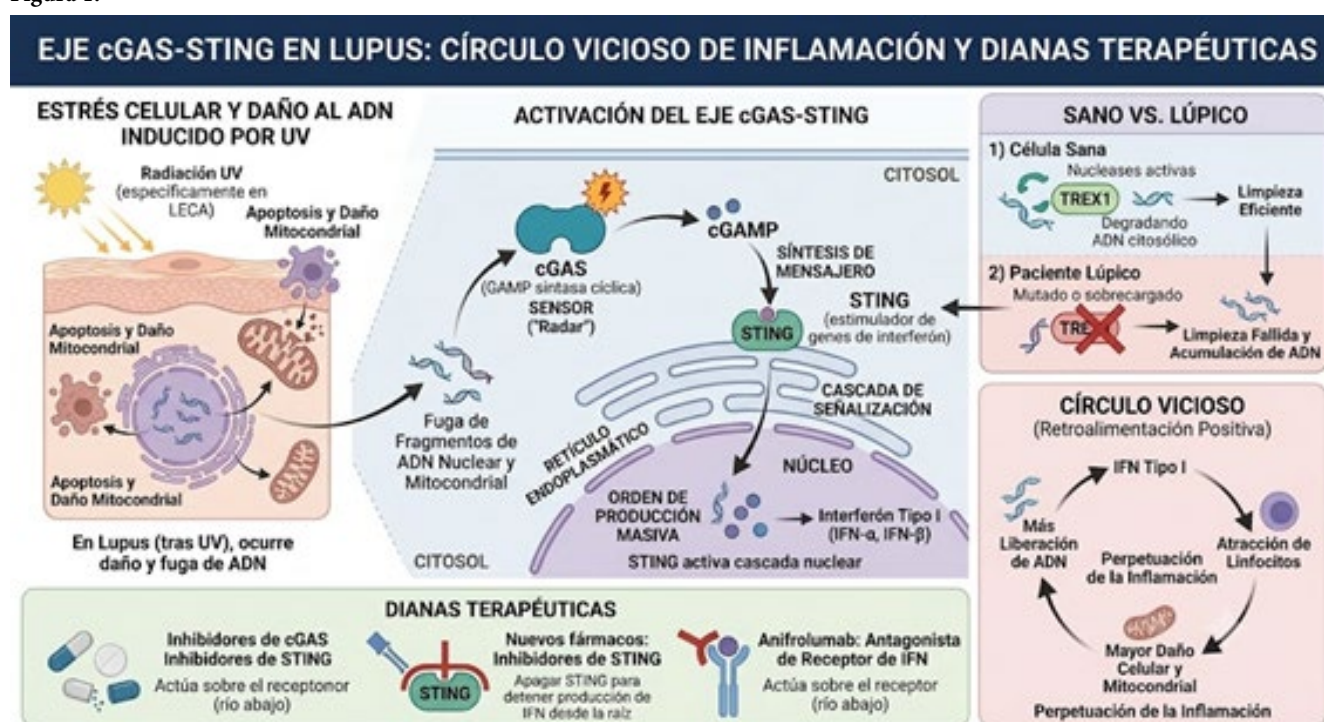


Figura 1. El eje cGAS-STING en el LES. La exposición a radiación UV induce daño celular y fuga de ADN citosólico. Ante la deficiencia o saturación de nucleasas (ej. TREX1), se activa el sensor cGAS-STING, desencadenando la producción masiva de interferón tipo I. Este mecanismo perpetúa un círculo vicioso inflamatorio y representa una diana terapéutica clave, abordable mediante inhibidores de STING o antagonistas del receptor de IFN (anifrolumab).

B. Tabaquismo y resistencia terapéutica

El tabaquismo no es solo un factor de riesgo para el desarrollo de LEC, sino un predictor de gravedad clínica. El tabaco induce el estrés oxidativo y la formación de aductos de ADN, además de modular la expresión de micro-ARNs proinflamatorios. Se ha demostrado, además, que el tabaquismo activo reduce significativamente los niveles séricos de antipalúdicos de síntesis al inducir enzimas del citocromo P450, lo que conduce a una refractariedad terapéutica en pacientes con LEC.

C. Fármacos y el fenotipo LEC

El LECs es la variante más sensible a la inducción medicamentosa. Fármacos como los inhibidores de la bomba de protones, terbinafina, tiazidas, antiepilépticos, antiarrítmicos y, más recientemente, los agentes anti-TNF, pueden inducir un LE farmacológico. A diferencia del lupus sistémico inducido por fármacos, el LECs medicamentoso suele presentar anticuerpos anti-Ro/SSA positivos y puede tardar meses en resolverse tras la retirada del agente causal.

D. Disbiosis y microbioma

Investigaciones recientes sugieren que la disbiosis en la microbiota cutánea (con un aumento en la colonización por *Staphylococcus aureus*) y en la microbiota intestinal puede alterar la permeabilidad de las mucosas y promover la translocación de bacterias que mimetizan autoantígenos humanos, disparando respuestas cruzadas de linfocitos T en individuos genéticamente predispuestos.

3. CLASIFICACIÓN

3.1. Clasificación de Gilliam y Sontheimer (1981): el marco taxonómico

Esta clasificación sigue siendo la "Piedra de Rosetta" del LEC. Esta divide las manifestaciones en función de si la histopatología muestra los cambios específicos del lupus o si son secundarios a un estado inflamatorio sistémico. La distinción fundamental es la especificidad histopatológica (presencia o ausencia de dermatitis de interfase) ².

A. Lesiones LEC específicas

1. Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo

- *Localizado*: el clásico eritema malar (en "alas de mariposa").

- *Generalizado*: exantema morbiliforme.

2. Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo

- *Anular policíclico*.
- *Papuloescamoso (psoriasiforme)*.

3. Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico

- LE Discoide (LED): la forma más común; puede ser localizado (cabeza y cuello) o generalizado.
- LE hipertrófico o verrucoso.
- LE profundus (paniculitis lúpica): afectación del tejido celular subcutáneo.
- LE tumidus.
- SLE chilblain (perniosis lúpica): Inducido por frío.
- Síndrome de superposición LEC-liquen plano.

B. Lesiones LEC no específicas

Estas son manifestaciones que, aunque frecuentes en pacientes lúpicos, pueden aparecer en otros procesos y carecen de los hallazgos histopatológicos característicos del LEC: vasculitis, urticaria vasculitis, livedo reticularis, Raynaud, alopecia no cicatricial, calcinosis, púrpura y telangiectasias, entre otras (figura 2).

Este marco conceptual ha guiado la práctica clínica durante décadas. Sin embargo, la heterogeneidad del grupo "no específico" y la ausencia de subtipos diferenciados, como el lupus tumidus, motivaron la necesidad de una actualización.

Figura 2. Lesiones de vasculitis en LECA



3.2. Clasificaciones posteriores

En 2004, la clasificación de Düsseldorf añadió el subtipo intermitente (LECI), que se corresponde con el LE tumidus, que previamente era considerado como una variante del LECC.

Posteriormente, en 2013 durante la 3ª Conferencia Internacional sobre Lupus Eritematoso Cutáneo (3ª IC-CLE), se inició un proceso formal para redefinir el lupus cutáneo, dado que la clasificación de Gilliam ya no era suficiente para los ensayos clínicos actuales. Los avances de las rondas de votación Delphi se presentaron y se pulieron en las ediciones posteriores de la conferencia.

El consenso Delphi/ICLC de 2017 introdujo una clasificación más granular, definiendo subtipos clínicos operativos (ACLE, SCLE, CCLE, LET, LE paniculitis y LE bulloso) y eliminando la categoría de CLE no específi-

co. Esta estructura ha permitido una mejor estandarización en investigación y una aplicación más precisa de herramientas como CLASI ⁴¹.

Finalmente, los criterios EULAR/ACR 2019 ⁴² integran las manifestaciones cutáneas dentro de un sistema de puntuación para la clasificación del LES, otorgando peso diferencial a lesiones agudas, subagudas y crónicas. La combinación de estas tres aproximaciones —conceptual, operativa y sistémica— ofrece una visión completa y moderna del espectro del lupus cutáneo (Tabla 1).

Una aproximación actual a los diferentes subtipos clínicos de LEC y sus variantes, así como de las manifestaciones cutáneas no específicas que pueden ser asociadas al LE se muestra en las tablas 2 y 3, respectivamente ⁴³.

Tabla 1. Tabla comparativa ampliada integrando Gilliam & Sontheimer (1981), Delphi 2017 y EULAR/ACR 2019.

Aspecto	Gilliam & Sontheimer (1981)	Delphi / ICCLE 2017	EULAR/ACR 2019 (criterios LES)
Objetivo principal	Clasificación clínica e histológica del lupus cutáneo	Consenso internacional para estandarizar subtipos de CLE	Criterios de clasificación de LES sistémico
Estructura general	CLE específico vs. CLE no específico	Subtipos clínicos definidos; elimina “no específico”	Manifestaciones cutáneas como dominios dentro del LES
Subtipos principales	ACLE, SCLE, CCLE	ACLE, SCLE, CCLE, LET, LE paniculitis, LE bulloso	ACLE, SCLE, CCLE (como criterios cutáneos)
Lupus túmido (LET)	Incluido dentro de CCLE	Entidad independiente	Considerado dentro de “lesiones cutáneas crónicas”
LE paniculitis	Dentro de CCLE	Subtipo propio	Se incluye como manifestación cutánea crónica
LE bulloso	No clasificado como subtipo	Subtipo propio	Se considera manifestación mucocutánea aguda
CLE no específico	Categoría amplia (vasculitis, Raynaud, livedo...)	Eliminado	Algunas manifestaciones se incluyen como criterios independientes (p. ej., alopecia no cicatricial)
Base conceptual	Diferenciar lesiones diagnósticas vs. asociadas	Estandarizar subtipos para investigación y CLASI	Clasificar LES con ponderación por dominios
Aplicación clínica	Muy útil para práctica dermatológica	Útil para ensayos clínicos y fenotipado	Útil para diagnóstico de LES sistémico
Relación con LES sistémico	ACLE: alto riesgo; SCLE: moderado; CCLE: bajo–moderado	Similar, pero con subtipos más definidos	Puntuación específica según tipo de lesión
Ventajas	Simplicidad, aplicabilidad clínica	Precisión, reproducibilidad, utilidad investigadora	Integración en criterios sistémicos
Limitaciones	LET no diferenciado; grupo “no específico” heterogéneo	No incluye criterios sistémicos	No es una clasificación de CLE, sino de LES

EULAR, European League Against Rheumatism; ACR, American College of Rheumatology

Tabla 2. Lesiones cutáneo específicas del LEC.

Subtipos de LE cutáneo	Variantes
LE cutáneo agudo	• Localizado • Diseminado • NET-like
LE cutáneo subagudo	• Anular policíclico • Papuloescamoso psoriasiforme • Síndrome de Rowell • LE neonatal
LE cutáneo crónico	• LE discoide • LE discoide mucoso • LE hipertrófico/verrucoso • Lupus profundus/Lupus panniculitis • LE pernóstico • LE liquen plano-like
LE ampolloso	

Tabla 3. Lesiones cutáneo no específicas del LEC.

Tipo de alteración	Manifestación no específica
Vascular	• Fenómeno de Raynaud • Livedo reticularis y racemosa • Vasculitis • Vasculitis livedoide • Enfermedad de Degos • Necrosis cutánea • Tromboflebitis
Neutrofílica	• Urticaria vasculitis • Dermatitis urticarial neutrofílica • Síndrome de Sweet • Pustulosis amicrobiana de pliegues • Pioderma gangrenoso
NO definida	• Alopecia no cicatricial • Úlceras mucosas • Dermatitis granulomatosa • Nódulos reumatoideos • Dermatofibromas eruptivos

3.3. Criterios Clasificatorios EULAR/ACR

Para un experto en autoinmunidad, es vital mencionar cómo las lesiones cutáneas se integran en los nuevos criterios sistémicos. Estos criterios han redefinido el peso de la piel en el diagnóstico global ^{5,7}.

- Alopecia no cicatricial: (2 puntos).
- Úlceras orales: (2 puntos).
- Lupus cutáneo subagudo o discoide: 4 puntos.
- Lupus cutáneo agudo: 6 puntos. Puntúa más alto que el LECS o LECC (4 puntos) debido a su mayor especificidad y correlación con la actividad de órganos internos.

3.4. Clasificación por "endotipos" (el futuro)

En los últimos años, se está empezando a hablar de una clasificación molecular o por endotipos, más allá de la morfología (Tabla 4).

- Endotipo interferón-alto: pacientes con una firma genética de IFN-I muy marcada (típico de LECA y LECS). Candidatos ideales para anifrolumab.
- Endotipo de infiltrado celular T: pacientes con predominio de citotoxicidad mediada por células T CD8+ y daño tisular crónico (típico de LECC). Candidatos para inhibidores de JAK.

3.5. El índice CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)

Más que una clasificación de tipos, el CLASI es el estándar de oro para clasificar la gravedad y actividad en ensayos clínicos. El diagnóstico hoy no es solo cualitativo (qué tipo de lupus tiene), sino cuantitativo (cuánta actividad y cuánto daño irreversible presenta) ⁸.

- Puntuación de actividad: evalúa eritema y descamación.

- Puntuación de daño: evalúa hipopigmentación persistente y cicatrización/atrofia.

3.6. El salto cuantitativo del LECA y la paradoja del lupus tumidus

Es imperativo conocer que el LECA no se considera simplemente una afectación cutánea, sino una manifestación de la pérdida de control de la vía del interferón a nivel sistémico. La puntuación de seis puntos en los criterios EULAR/ACR 2019 refleja esta realidad: un paciente con eritema malar está a un paso diagnóstico del compromiso visceral.

Existe un debate académico sobre si el lupus tumidus debería clasificarse dentro del LEC específico. Dado que carece de la "marca de agua" histopatológica (la dermatitis de interfase), algunos autores lo consideran una forma de fotosensibilidad idiopática. Sin embargo, su inclusión en esta tabla es necesaria debido a su excelente respuesta a los antipalúdicos, compartiendo con el resto del espectro lúpico la sensibilidad al eje del interferón tipo I.

3.7. El fenotipo cicatricial del LECC

En el LECC el objetivo terapéutico debe desplazarse de la inflamación a la prevención del daño. Una vez que la vía del TGF- β se activa y se establece la fibrosis folicular, la pérdida de células madre en el folículo piloso es irreversible. Esto diferencia radicalmente el manejo del LECC (donde se requiere agresividad temprana con corticoides tópicos o inhibidores de calcineurina) frente al manejo del LECA o LECS.

Tabla 4. Clasificación integrativa del Lupus Eritematoso Cutáneo: morfología, endotipo molecular y riesgo sistémico ¹³

Subtipo Clínico (Clasificación de Gilliam/EUSCLE)	Lesión elemental y fenotipo clínico	Endotipo molecular dominante	Marcadores serológicos clave	Riesgo de progresión a LES (%)
LECA	Eritema malar (localizado) o exantema morbiliforme fotosensible (generalizado).	Interferonopatía sistémica. Firma de IFN-I masiva, activación del inflammasoma y vía cGAS-STING.	Anti-dsDNA, anti-Sm, hipocomplementemia C3 y C4	>90%
LECSA	Placas anulares policíclicas o lesiones psoriasiformes (papuloescamosas). No cicatriciales.	Eje queratinocito-Ro/SSA. Apoptosis mediada por radiación UV y reclutamiento de linfocitos T CXCR3+.	Anti-Ro/SSA (80- 90%), Anti-La/SSB.	~50%
LECC	Placas eritematoescamosas con taponamiento folicular, atrofia central y alopecia cicatricial.	Citotoxicidad y fibrosis. Infiltrado denso de LT CD8+ y señalización persistente de TGF-β en dermis.	ANA (títulos bajos o negativos).	5% - 10%
LE Profundo (Paniculitis)	Nódulos subcutáneos firmes en áreas ricas en grasa (brazos, nalgas) que dejan lipoatrofia.	Paniculitis lobulillar. Infiltrado linfoplasmocitario en el panículo adiposo con formación de folículos linfoides.	Anti-U1RNP (ocasional).	15% - 20%
Lupus Tumidus (Intermitente)	Placas urticariformes eritematosas y edematosas. Sin cambios epidérmicos (no hay escama ni atrofia).	Depósito de Mucina. Exceso de glucosaminoglicanos mediado por fibroblastos activados.	Generalmente seronegativo.	Muy bajo (<2%)
Chilblain lupus (Perniosis)	Papuloplasmas violáceas en zonas acras inducidas por el frío y la humedad.	Microangiopatía y Vía STING. Defectos en la degradación de ácidos nucleicos (frecuente en formas monogénicas).	ANA, a veces Anti-Ro/ SSA.	~20%

4. HISTOPATOLOGÍA: LA ARQUITECTURA DEL DAÑO EN LA INTERFASE

El denominador común del LEC es la dermatitis de interfase vacuolar. Sin embargo, la distinción entre subtipos depende de la "firma" histológica que dejan la inflamación linfocítica y la remodelación de la matriz extracelular ²².

4.1. El denominador común: la dermatitis de interfase

En las variantes específicas, el daño se focaliza en la capa basal. Los hallazgos cardinales son:

1. Degeneración vacuolar: formación de vacuolas intracitoplasmáticas y extracelulares en la unión dermoepidérmica (UDE).
2. Cuerpos de Civatte (apoptóticos): queratinocitos anucleados (tinción con eosina) que representan la fase final de la apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos y la vía FAS/FAS-L. Esta es una vía extrínseca de apoptosis que utilizan los linfocitos T citotóxicos (CD8+) para eliminar células diana y crean los cuerpos de Civatte.

3. Infiltrado de células mononucleares: predominio de linfocitos T (CD4+ perivasculares y CD8+ en la interfase) y células dendríticas plasmocitoides, identificables mediante el marcador CD123.

4.2. Características diferenciales entre subtipos

Para el dermatopatólogo experto, la diferenciación se basa en la "geografía" y la cronología del infiltrado (Tabla 5).

A. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)

- Morfología: cambios a menudo sutiles. La degeneración vacuolar es la protagonista, pero el infiltrado linfocitario suele ser escaso (pauciinmune en comparación con el LECC).
- Diferencial clave: presencia de un marcado edema en la dermis papilar. La ausencia de engrosamiento de la membrana basal y de taponamiento folicular lo distingue de las formas crónicas. En casos severos, puede haber necrosis epidérmica franca (variante tipo NET-like).

B. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

- Morfología: se observa una dermatitis de interfase más florida que en el LECA.

- **Diferencial clave:** presenta una marcada atrofia epidérmica (adelgazamiento del estrato espinoso) y una hiperqueratosis ortoqueratósica. A diferencia del LECC, el infiltrado rara vez se extiende a la dermis profunda o a las estructuras anexiales profundas. Los depósitos de mucina son moderados.

C. Lupus eritematoso cutáneo crónico

Es la variante con los hallazgos más diagnósticos y destructivos:

- **Hiperqueratosis con taponamiento folicular:** tapones de queratina que dilatan los ostium foliculares.
- **Membrana basal:** engrosamiento hialino prominente de la UDE (visible con tinción de PAS), reflejo de la cronicidad del daño.
- **Infiltrado profundo:** el infiltrado linfocitario es denso, perivascular y perianexial, rodeando folículos pilosos y glándulas ecrinas ("infiltrado en columna").

D. Lupus eritematoso tumidus

- **Morfología:** es la "excepción" a la regla de la interfase. Ausencia de daño en la capa basal y ausencia de atrofia epidérmica. El hallazgo diagnóstico es un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial denso asociado a depósitos masivos de mucina intersticial en la dermis reticular (evidenciables con tinción de azul alcian a pH 2.5).

E. Paniculitis lúpica (lupus profundus)

- **Morfología:** afectación del tejido celular subcutáneo. Paniculitis predominantemente lobulillar con presencia de centros germinales linfoides (folículos linfoides), necrosis hialina de la grasa y depósitos de mucina. A menudo coexiste con cambios de LECC en la epidermis suprayacente.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial histopatológico

Hallazgo Histológico	LECA	LECS	LECC	LE Tumidus
Dermatitis de interfase	++ (Vacuolar)	+++ (Atrofia)	++++ (Destructiva)	Ausente
Infiltrado profundo	Ausente	Raro	Muy frecuente	Frecuente
Engrosamiento MB (PAS)	Ausente	Mínimo	Muy marcado	Ausente
Mucina dérmica	Escasa	Moderada	Moderada	Masiva
Taponamiento folicular	Ausente	Ocasional	Patognomónico	Ausente

La **inmunofluorescencia directa (IFD)** o "Lupus Band Test" revela depósitos granulares de IgG, IgM y C3 a lo largo de la UDE. La presencia de banda positiva en piel sana (no expuesta al sol) es un fuerte predictor de enfermedad sistémica (LES). Debemos recordar que su uso está en relativo declive frente a la serología avanzada y la inmunohistoquímica de CD123 (para identificar células dendríticas plasmocitoides).

5. AUTOINMUNIDAD EN EL LUPUS CUTÁNEO

En la tabla 6 se muestra el perfil inmunoserológico comparativo en el LEC.

5.1. El Fenotipo seronegativo en el lupus eritematoso cutáneo crónico

Es fundamental destacar que el LECC localizado presenta, en la mayoría de los casos, un perfil serológico

anodino. La aparición de ANA positivos o títulos bajos de anti-Ro en un paciente con LECC debe interpretarse como una señal de alerta para la monitorización estrecha de la función renal y hematológica, ya que el riesgo de transición a LES aumenta de un 5% a un 20%.

5.2. Correlación Anti-Ro/SSA y fotosensibilidad en el LECS

En el LECS, el anticuerpo anti-Ro60 no es solo un marcador, sino un efector patogénico. Estos anticuerpos se unen a las ribonucleoproteínas translocadas a la superficie del queratinocito tras la irradiación UV, facilitando la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Un título elevado de anti-Ro es un predictor directo de la gravedad del brote cutáneo tras la exposición solar.

5.3. El valor del complemento en el LECA

A diferencia de otras formas cutáneas, el LECA se comporta como una enfermedad por inmunocomplejos (tipo III). El descenso del complemento en un paciente con eritema malar es un indicador de consumo sistémico y debe obligar a una evaluación sistémica del paciente.

Tabla 6. Perfil inmunoserológico comparativo en las variantes de lupus eritematoso cutáneo

Biomarcador	LEC agudo (LECA)	LEC subagudo (LECS)	LEC crónico (LECC/Discoide)	Relevancia clínica y valor pronóstico
ANA (HEp-2)	>95% (Títulos altos)	60% - 80%	5% - 25%	Un resultado negativo en LECA obliga a descartar diagnósticos alternativos. En LECC, la positividad sugiere mayor riesgo de progresión a LES.
Anti-dsDNA	70% - 90%	<5%	Muy raro (<2%)	Marcador crítico de actividad sistémica. Su presencia en LECA se correlaciona fuertemente con nefropatía lúpica (clases III y IV).
Anti-Sm	10% - 30%	<1%	<1%	Alta especificidad para LES. Su presencia define la variante sistémica independientemente de la extensión cutánea.
Anti-Ro/SSA (60/52 kDa)	30% - 50%	70% - 90%	1% - 5%	Patognomónico del LECS. Asociado a fotosensibilidad extrema, deficiencia de C4 y riesgo de lupus neonatal (bloqueo cardíaco congénito).
Anti-La/SSB	10% - 20%	30% - 40%	<1%	Generalmente coexiste con Anti-Ro. Su aislamiento sin Anti-Ro es excepcional en patología lúpica.
Anti-U1RNP	20% - 30%	<10%	<2%	Sugiere solapamiento (overlap) con Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo o compromiso pulmonar intersticial.
Hipocomplementemia (C3, C4)	Frecuente (>60%)	Rara	Muy rara	En LECA indica consumo por inmunocomplejos circulantes. En LECS, considerar deficiencia congénita de C2 o C4.
Anti-Histonas	Variable	Variable	Negativo	Marcador de Lupus Inducido por Fármacos (especialmente relevante en formas de LECS gatilladas por tiazidas o antifúngicos).
Anticuerpos Antifosfolípido	30% - 50%	5% - 10%	<5%	En LECA, su presencia aumenta el riesgo de vasculopatía livedoide y fenómenos trombóticos microvasculares cutáneos.

6. EL LUPUS CUTÁNEO AGUDO

6.1. Lupus eritematoso cutáneo agudo: el espejo de la actividad sistémica

El LECA no es solo una manifestación dermatológica, sino la expresión cutánea por excelencia de la actividad sistémica. Debe realizarse un diagnóstico diferencial entre el LECA y otros cuadros exantemáticos.

El LECA representa la variante más transitoria, pero, paradójicamente, la de mayor relevancia clínica en términos de compromiso orgánico. A diferencia de las formas crónicas, el LECA posee una correlación casi absoluta con LES activo, presentándose en más del 90% de los pacientes que cumplen los criterios EULAR/ACR.

6.2. Lupus eritematoso cutáneo agudo: una interferonopatía de tipo I localizada

El LECA no debe entenderse simplemente como un exantema fotosensible, sino como la manifestación cutánea de una ruptura catastrófica de la autotolerancia sistémica. Es la expresión fenotípica de un estado hiperinflamatorio donde la piel actúa como un amplificador de la señalización del interferón de tipo I (IFN-I). En el LECA el queratinocito basal no es solo una víctima pasiva; es un motor sintonizado de IFN- κ . Mientras que las células dendríticas plasmocitoides infiltrantes inundan el tejido con IFN- α e IFN- β , el IFN- κ es constitutivo de la epidermis y se sobreexpresa masivamente tras la apoptosis inducida por UV, amplificando el bucle citotóxico local.

6.3. Patogenia molecular avanzada: el eje células dendríticas plasmocitoides-queratinocito

La patogenia del LECA se aleja del modelo clásico de citotoxicidad pasiva para entrar en un bucle de retroalimentación positiva:

- Primado epigenético y DAMPs: los queratinocitos en pacientes con LECA presentan una firma epigenética distinta, con hipometilación de genes estimulados por interferón. Tras la exposición a la radiación UV, no solo ocurre apoptosis, sino una liberación de patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), incluyendo ADN mitocondrial y proteínas HMGB1.
- El rol crítico del IFN- κ : a diferencia de la señalización sistémica mediada por IFN- α (derivado de células dendríticas plasmocitoides), el queratinocito lúpico sobreexpresa IFN- κ de forma constitutiva. Este interferón actúa de forma autocrina, sensibilizando a las células adyacentes a la citotoxicidad mediada por ligandos de muerte como TRAIL y FASL.
- Reclutamiento por quimiocinas CXCR3-ligando: el microambiente del LECA está saturado de CXCL9, CXCL10 y CXCL11. Estas quimiocinas orquestan el reclutamiento de linfocitos T de memoria efectora CD8+ y células NK, que expresan el receptor CXCR3, dirigiendo el ataque citotóxico precisamente hacia la capa basal epidérmica.

6.4. Arquitectura genética y "vulnerabilidad de interfase"

El LECA es a menudo la manifestación de una carga genética de alta penetrancia:

- Polimorfismos en *TREX1*: las mutaciones en la exonucleasa *TREX1* impiden la degradación del ADN endógeno, permitiendo que este sea detectado por la vía cGAS-STING, lo que dispara la producción de IFN-I incluso con estímulos lumínicos mínimos.
- Locus HLA y riesgo: la asociación con el haplotipo HLA-DRB1*03:01 no solo confiere riesgo de LES, sino que condiciona la presentación de antígenos específicos (como los fragmentos de la proteína Ro60) a las células T, lo que explica la fotosensibilidad extrema de estos pacientes.

6.5. Histopatología de alta resolución: más allá de la vacuolización

En el examen histopatológico de un LECA, existen matices que definen la gravedad:

- Necrosis satélite: la presencia de queratinocitos apoptóticos aislados en estratos superiores (no solo basales) sugiere una progresión hacia variantes más graves.
- La "hilera de soldados": un infiltrado linfocitario mononuclear denso, estrictamente adosado a la unión dermoepidérmica, que ejerce una presión mecánica y enzimática (granzima B) sobre la lámina densa.
- Inmunofluorescencia directa (IFD) dinámica: mientras que en el lupus discoide los depósitos son gruesos y continuos, en el LECA la "banda lúpica"

suele ser granular, fina y compuesta predominantemente por IgG y C3. La presencia de depósitos de IgA en la interfase debe alertar sobre una posible superposición con otras enfermedades ampollares o una mayor agresividad sistémica.

6.6. Inmunopatogenia: el eje queratinocito-interferón

En el LECA, la piel se convierte en un campo de batalla de la inmunidad innata. La patogenia central gira en torno a la hipersensibilidad a la radiación UV^{6,9,12}.

- Apoptosis y autoantígenos: la radiación UV induce una apoptosis masiva de queratinocitos. En sujetos con deficiencias en los mecanismos de depuración (como polimorfismos en C1q), los restos apoptóticos exponen ribonucleoproteínas intracelulares (Ro/SSA, La/SSB y nRNP) a la superficie celular.
- Amplificación por IFN-I: las células dendríticas plasmocitoides infiltran la dermis y, tras reconocer estos ácidos nucleicos mediante receptores tipo Toll (TLR-7 y TLR-9), secretan niveles masivos de IFN- α . Este estado de "hiper-interferonemia" local regula al alza quimiocinas como CXCL9, CXCL10 y CXCL11, las cuales reclutan linfocitos T citotóxicos CXCR3+ que perpetúan el daño en la capa basal.

6.7. Fenotipos clínicos

Manifestaciones clínicas del LECA: el fenotipo de la actividad sistémica

El LECA es la variante con mayor especificidad del LES. Su aparición suele ser concomitante con brotes de actividad orgánica, especialmente nefritis y citopenias, reflejando un estado de hipersensibilidad tipo III (por inmunocomplejos) y una tormenta local de interferón tipo I.^{1,2,16,18}

A. LECA localizado (eritema malar)

Es la manifestación clásica en "alas de mariposa".

- Morfología: eritema confluyente, edematoso o discretamente sobrelevado que abarca simétricamente las eminencias malares y el puente nasal. La característica clínica fundamental es el respeto de los surcos nasogenianos. Esto se debe a que el LECA es una dermatosis puramente fotosensible; los surcos, al estar anatómicamente protegidos de la radiación UV directa, permanecen indemnes (Figura 3).
- Evolución: es típicamente evanescente, durando de días a semanas, y resuelve sin dejar cicatriz, aunque puede persistir una tenue hiperpigmentación posinflamatoria en fototipos altos.

B. LECA generalizado (exantema lúpico)

A menudo confundido con reacciones farmacodermatológicas.

- Morfología: erupción maculopapular morbiliforme o de aspecto "exantemático" que afecta predominantemente áreas fotoexpuestas (V del escote, cara ex-

tensora de extremidades, parte superior del tronco) (figura 4).

- Signos específicos: puede presentar el signo de las manos lúpicas, caracterizado por eritema en el dorso de las manos que afecta selectivamente la piel interarticular, respetando la piel sobre las articulaciones (a la inversa de las pápulas de Gottron) (figura 5).

C. Variantes graves complejas: LECA Bulloso y "necrosis epidérmica tóxica-like" (NET-like)

Son emergencias dermatológicas que denotan una citotoxicidad extrema en la unión dermoepidérmica.

- LECA bulloso: presencia de vesículas y ampollas subepidérmicas sobre la base del eritema malar

o generalizado. Se produce por una vacuolización basal masiva y coalescente. En ocasiones puede representar una situación potencialmente grave.

- LECA NET-like: es una emergencia médica. Caracterizado por desprendimiento epidérmico extenso. Es vital diferenciarlo de la NET medicamentosa clásica. En el LECA NET-like, el paciente presenta criterios claros de LES activo, títulos de anti-dsDNA elevados, hipocomplementemia y una histopatología con infiltrado linfocitario mucho más denso (la NET medicamentosa es pauciinmune), dermatitis de interfase y un desprendimiento epidérmico masivo. Representa uno de los mayores desafíos para el clínico siendo crucial detectar una historia de exposición a fármacos de riesgo (figura 6) ^{16, 17, 18}.

Figura 3. Típico eritema malar, respetando los surcos nasogenianos en LECA



Figura 4. Exantema maculopapular en LECA



Figura 5. Típica afectación en dorso de manos respetando el dorso de las articulaciones



Figura 6. Necrólisis epidérmica tóxica-like



6.8. Hallazgos histopatológicos

A diferencia del lupus discoide, los cambios en el LECA pueden ser sutiles y requieren un ojo patológico experto: ^{1, 2, 16, 18, 22}

1. Dermatitis de interfase vacuolar: se observa una vacuolización prominente de los queratinocitos basales, pero con un infiltrado inflamatorio menos denso que en otras variantes.
2. Edema dérmico: presencia notable de edema en la dermis papilar, lo que correlaciona con la naturaleza "evanescente" de la lesión clínica.
3. Cuerpos de Civatte: queratinocitos apoptóticos distribuidos en la unión dermoepidérmica.
4. Mucina: depósitos intersticiales de mucina que, aunque presentes, suelen ser menos abundantes que en el lupus eritematoso tumidus o subagudo.

6.9. Correlación serológica y pronóstica

El perfil inmunológico del paciente con LECA suele mostrar ANA positivos en títulos altos (patrón homogéneo o moteado), anti-dsDNA y anti-Sm elevados, correlacionándose frecuentemente con nefritis lúpica e hipocomplementemia C3 y C4 como signo de activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos.

Ante un paciente con LECA generalizado, el cribado de compromiso renal y hematológico no es opcional, sino una prioridad diagnóstica inmediata, dado que el exantema suele preceder o coincidir con la actividad lúpica multiorgánica ⁹.

6.10. Diagnóstico diferencial clínico del LECA

Es un reto para el clínico distinguir el eritema facial y el

exantema generalizado de otras entidades inmunológicas o inflamatorias: ^{1, 5, 7, 8, 13}. (Tabla 7)

1. Dermatomiositis (DM)

Es el principal diagnóstico diferencial.

- Localización: el eritema de la DM afecta los párpados superiores (eritema en heliotropo) y los surcos nasogenianos, zonas que el LECA suele respetar.
- Manos: el eritema de la DM se sitúa sobre las articulaciones (pápulas de Gottron), mientras que el del LECA es interarticular.

2. Rosácea eritematotelangiectásica

- Clave: la rosácea presenta telangiectasias prominentes, papulopústulas y afectación persistente del surco nasogeniano. Además, la rosácea suele presentar síntomas de *flushing* desencadenados por alcohol o alimentos picantes, y carece de la sintomatología sistémica (artralgias, fatiga) del LECA.

3. Erupción polimorfa lumínica (EPL)

- a. Temporalidad: la EPL aparece a las pocas horas de la exposición solar y es autolimitada (desaparece en 1-7 días tras cesar la exposición). El LECA es más persistente y se asocia a marcadores serológicos positivos (ANA, Anti-dsDNA).

4. Dermatitis seborreica grave

- Morfología: presenta una escama amarillenta y untuosa. Afecta típicamente el surco nasogeniano, las cejas y la línea de implantación pilosa, zonas que no son estrictamente fotosensibles.

Tabla 7. Diferenciación clínica lesiones faciales

Característica	LECA (Eritema Malar)	Dermatomiositis	Rosácea
Surco Nasogeniano	Respetado	Afectado	Afectado
Párpados	Respetados (generalmente)	Heliotropo (típico)	Ocasional (blefaritis)
Dorso de manos	Eritema interarticular	Pápulas de Gottron	No afectado
Fotosensibilidad	Extrema	Presente	Moderada
Serología	ANA+, anti-dsDNA+, C3/C4 bajo	Anti-Mi2+, Anti-MDA5+, CPK alta	Negativa

6.11. Algoritmo diagnóstico en el LECA: de la morfología a la evaluación sistémica

El abordaje del paciente con sospecha de LECA debe ser exhaustivo y protocolizado, dado que el exantema suele ser la "punta del iceberg" de una inflamación multiorgánica.

a. Evaluación de la actividad: el Índice CLASI

En el ámbito académico y de investigación, el CLASI es el instrumento validado para cuantificar la carga de la enfermedad.

- Puntuación de actividad: en el LECA, esta puntuación se centra en el eritema, afectación mucosa y alopecia.
- Puntuación de daño: a diferencia de las formas crónicas, el LECA rara vez puntúa en daño (cicatrización o atrofia), lo que sirve como indicador diferencial.
- Utilidad: un CLASI de actividad elevado en LECA es un predictor independiente de baja calidad de vida y debe alertar sobre una posible tormenta de interferón sistémica.

b. Protocolo de biopsia y diagnóstico tisular

Aunque el diagnóstico del eritema malar es clínico, ante presentaciones atípicas o exantemas generalizados, la biopsia es imperativa. Debe buscarse la tríada: dermatitis de interfase vacuolar, cuerpos de Civatte y edema en dermis papilar. La inmunofluorescencia directa en piel lesionada: el depósito granular de IgG y C3 es casi constante. En piel sana (no fotoexpuesta), una IFD positiva tiene una especificidad >90% para nefritis lúpica y enfermedad sistémica.

c. Panel de laboratorio y biomarcadores de progresión

El LECA exige un cribado sistémico que incluya serología de alta especificidad para LES, como ANA, anti-DNA y complemento. Se debe también realizar una evaluación hematológica y renal completa.

6.12. Estrategias terapéuticas en el LECA: de la fotoprotección al bloqueo del receptor de interferón (Tabla 8).

El manejo del LECA ha experimentado un cambio de paradigma. Hemos pasado de una inmunosupresión inespecífica a una terapia dirigida a dianas moleculares, donde el control del compartimento cutáneo es inseparable de la estabilidad del compartimento sistémico ^{2, 4, 19}.

A. Medidas generales: la primera barrera

En el LECA, la piel es un órgano en estado de "hiperalerta" inmunológica.

- Protección solar. No es una medida adyuvante, sino el pilar preventivo. Los cambios en la conducta ante la exposición solar son fundamentales. Debe hacerse énfasis en el uso de sombreros y todo tipo de sombras, así como evitar horarios de mayor radiación ultravioleta al aire libre. Además, se deben prescribir filtros solares de amplio espectro, que cubran no solo UV-B, sino también UV-A de onda larga y luz visible, dado que estas últimas también pueden exacerbar la translocación de antígenos Ro/SSA.
- Abstención de tabaco. Se debe recomendar al paciente fumador el abandono del hábito tabáquico y animarle a seguir programas de deshabituación tabáquica.
- Es conveniente no olvidar el aspecto estético y ofrecer información sobre maquillajes de camuflaje y posibles alternativas para cubrir pérdidas de pelo, en casos de alopecia.

B. Terapia tópica

- Corticosteroides tópicos de alta potencia, como el clobetasol. Constituyen la primera línea de tratamiento por su efecto antiinflamatorio. Utilizados en ciclos cortos para el control de las lesiones localizadas, así como coadyuvante en los tratamientos sistémicos. Sin embargo, su uso crónico en el rostro

está limitado por el riesgo de atrofia y telangiectasias que, además del problema estético causado, podrían confundir el seguimiento clínico.

- Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus 0.03% o 0.1% en pomada y pimecrolimus 1% en crema. Son especialmente útiles como ahorradores de corticoides en el rostro. No tienen la potencia inicial de los corticoides tópicos, pero tampoco sus efectos secundarios, por lo que son usados como tratamiento de mantenimiento. Algunos estudios han mostrado buenos resultados con el uso combinado de clobetasol 0.05% y tacrolimus 0,03%.

C. Tratamiento de inducción y mantenimiento: el eje de los antipalúdicos

El tratamiento sistémico es la norma en el LECA debido a su asociación casi constante con el LES activo.

Antipalúdicos de síntesis (APS)

La Hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina o quinacrina, siguen siendo el "seguro de vida" del paciente lúpico.

La HCQ es el más usado por su seguridad y eficacia. La dosis no debe exceder los 5 mg/kg/día (peso real) para minimizar el riesgo de retinopatía a largo plazo. La cloroquina hoy es menos usada por presentar mayor toxicidad ocular. La quinacrina, debido a su escasa toxicidad ocular, puede sustituir a la HCQ en caso de maculopatía o añadirse a ésta en caso de falta de respuesta.

Más allá de la inhibición de la presentación antigénica, la HCQ eleva el pH endosómico, bloqueando la activación de los TLR-7 y TLR-9, fundamentales en la génesis de la señal de interferón en el LECA. Es imperativo advertir al paciente que el tabaquismo induce enzimas del citocromo P450 que reducen la eficacia de la HCQ, siendo una causa mayor de fracaso terapéutico ³³.

D. Corticoides sistémicos

Reservados para la inducción en casos de eritema malar severo o exantema generalizado. Se prefieren dosis bajas a moderadas (0.5 mg/kg/día), con un plan de descenso rápido una vez que los antipalúdicos alcanzan su estado de equilibrio. Pueden usarse pulsos intravenosos en casos severos como formas NET-like.

E. Inmunosupresores clásicos en casos severos o recidivantes

Cuando los APS no logran el control o hay compromiso sistémico, se recurre a:

- Metotrexato (7,5-25 mg/semana): oral o subcutáneo. Especialmente eficaz en el componente articular y cutáneo fotosensible.
- Azatioprina. Inhibe la proliferación de linfocitos B y T. No existen ensayos clínicos sólidos en LCA, basándose en los estudios de vida real en tratamiento de manifestaciones sistémicas del lupus. Dosis 1-3 mg/kg/día recomendable determinar niveles de TPMT para ajustar dosis máxima y reducir el riesgo de mielotoxicidad.

- Micofenolato de mofetilo (o sódico). Es el fármaco de elección si existe sospecha de nefritis concomitante dada su eficacia superior en el control de la proliferación linfocitaria B y T. Oral, dosis de 1 a 3 gr diarios.
- Dapsona, a dosis de 50 mg diarios. Se usa en formas como el lupus bulloso.

F. El papel de la talidomida y lenalidomida

En el LECA refractario, estos agentes actúan mediante la degradación de proteínas de unión al ARN y la inhibición profunda del TNF- α .^{14, 15, 20}

- Talidomida (50-100 mg/día): altamente efectiva pero limitada por su perfil de neurotoxicidad periférica y teratogenicidad. Es importante mencionar que, además de la neuropatía, presenta riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente si el paciente tiene anticuerpos antifosfolípidos (aPL) positivos.
- Lenalidomida (5 mg/día): una alternativa más potente, eficaz y con menor riesgo de neuropatía, aunque con un riesgo protrombótico que debe evaluarse en pacientes con aPL positivos. Al igual que la talidomida, es también teratogénica.

G. Revolución biológica

Anifrolumab: la era del bloqueo del interferón.

El "game changer" en LCA.

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I (IFNAR1).

- Evidencia: los estudios TULIP-1 y TULIP-2 (21,29) demostraron una superioridad marcada en la respuesta cutánea medida por CLASI frente a placebo. En un estudio observacional realizado en Andalucía

y publicado recientemente, se demuestra una importante mejoría de la afectación mucocutánea⁴⁰.

- Indicación: es la terapia de elección para el paciente con LECA recalcitrante que presenta una alta "firma de interferón". Su capacidad para "apagar" la inflamación de interfase es superior a los inmunosupresores clásicos. Se pauta en dosis de 300 mg intravenosos mensuales. Se dispone muy recientemente de presentación subcutánea semanal.^{4, 28, 30}

Belimumab

Inhibidor del estimulador de linfocitos B (BLyS). Aunque su eficacia cutánea es más lenta que la de anifrolumab, es una opción excelente en pacientes con LECA y alta actividad serológica (anti-dsDNA elevado y complemento bajo). Ha demostrado eficacia en la reducción de la actividad cutánea en pacientes con lupus sistémico²⁴, siendo particularmente útil en aquellos pacientes con afectación cutánea moderada a grave que no responden adecuadamente a los antipalúdicos²⁵. Su mecanismo de acción, al reducir la supervivencia de las células B autorreactivas, complementa la modulación de la vía del interferón, ofreciendo una terapia dirigida de segunda línea en el espectro del LECA refractario. Dosis habituales: 10 mg/kg intravenoso mensual o 200 mg subcutáneo semanal^{26, 27}.

Inhibidores de la Janus Kinasa (JAK)

Fármacos como baricitinib, upadacitinib y deucravacitinib están emergiendo como opciones potentes. Al bloquear la señalización *downstream* del receptor del interferón (vía JAK1/TYK2), ofrecen un control molecular muy preciso de la inflamación dérmica. Actualmente se reservan para ensayos clínicos o casos de extrema refractariedad^{10, 36}.

Tabla 8. Algoritmo Terapéutico Propuesto para el LECA

Escenario Clínico	Primera Línea	Segunda Línea (Refractarios)	Tercera Línea / Terapias dirigidas
LECA Leve/moderado	HCQ + corticoides sistémicos y tópicos	Añadir metotrexato o MMF	Belimumab
LECA severo (NET-like)	Pulsos de metilprednisolona + HCQ	Micofenolato o inmunoglobulinas IV	Anifrolumab (si no hay contraindicación)
LECA con afectación sistémica severa	Corticoides + micofenolato	Rituximab (en casos seleccionados)	Belimumab o anifrolumab

H. Terapias para formas refractarias y fronteras experimentales

Cuando los antipalúdicos, los inmunosupresores convencionales y los biológicos de primera línea (como el anifrolumab) no logran la remisión, entramos en el terreno de las terapias de rescate y la medicina traslacional^{10, 14, 19}.

1. Inmunoglobulinas Intravenosas (IGIV)

Las IGIV representan una opción terapéutica de alto valor en el LECA grave, especialmente en la variante NET-like o bullosa.^{16, 17, 23}

- Mecanismo multimodal: actúan mediante el bloqueo de los receptores Fc, la neutralización de autoanticuerpos circulantes y, crucialmente, la

modulación de la apoptosis del queratinocito al interferir con la señalización de Fas/Fas-L.

- Indicación: son el "puente" ideal en pacientes con citopenias graves o infecciones concomitantes donde la inmunosupresión profunda está contraindicada.

2. Rituximab y la depleción selectiva de células B

Aunque los ensayos clínicos generalizados en LES (EXPLORER/LUNAR) fueron inconsistentes, en la práctica clínica de tercer nivel, el rituximab (anti-CD20) sigue siendo una herramienta de rescate en el LECA refractario con alta carga de inmunocomplejos. La eliminación de los precursores de células plasmáticas reduce la presentación de antígenos a las células T, rompiendo el ciclo de la dermatitis de interfase^{31, 32}.

3. Terapias en experimentación: el futuro de la remisión

- Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK): fármacos como el fenebrutinib, de administración oral, está en fase de estudio (fase III). Su capacidad para modular tanto la señalización del receptor de células B como la activación de los receptores Fc en linajes mieloides promete un control dual de la respuesta innata y adaptativa.
- Litifilimab (Anti-BDCA2): un anticuerpo monoclonal dirigido contra un receptor específico de las células dendríticas plasmocitoides. De administración subcutánea, al inhibir la producción de IFN-I desde su fuente principal, el litifilimab está mostrando resultados prometedores específicamente en la patología cutánea del lupus, disminuyendo la inflamación cutánea, con buenos resultados en estudios en fase II y fase III en marcha y que se presenta como un futuro tratamiento específico del LCA³⁷.
- Enpatoran: es un fármaco de administración oral que bloquea simultáneamente TLR7 y TLR8, que son sensores inmunitarios que activan precozmente la cascada inflamatoria del lupus disminuyendo la afectación sistémica y cutánea. Actualmente están desarrollándose estudios fase III³⁸.
- Dapirolizumab pegol: bloquea el CD40L, que es una vía crítica para la comunicación entre linfocitos T y B. Reduce la producción de anticuerpos y la respuesta inmune adaptativa. Mas orientado a las manifestaciones sistémicas, aunque con buena respuesta cutánea.
- Células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells): probablemente el avance más disruptivo de la década. El uso de células CAR-T dirigidas contra CD19 para lograr una depleción profunda y "limpiar" el nicho de células B autorreactivas, ha mostrado remisiones prolongadas en casos de lupus sistémico refractario con manifestaciones cutáneas graves. Es la definición de "reinicio" del sistema inmunitario.

CONCLUSIÓN

El lupus eritematoso cutáneo agudo se sitúa hoy a la vanguardia de la medicina de precisión. Hemos trascendido la era de la morfología de Gilliam para entrar en la era de los endotipos moleculares. El futuro de nuestra práctica no reside en clasificar al paciente por la forma de su eritema, sino por la firma transcrip-tómica de sus queratinocitos y el perfil de citoquinas de su microambiente dérmico.

La transición del lupus cutáneo agudo hacia una interferonopatía molecularmente definida, marca un punto de inflexión. Hemos trascendido la era de la inmunosupresión inespecífica, consolidando un algoritmo diagnóstico donde la firma de interferón y la estratificación del riesgo sistémico son obligatorias. El eje cGAS-STING no solo explica la fotopatogenia, sino que nos señala el camino hacia terapias de precisión que, mediante el bloqueo de los receptores de interferón y las quinasas JAK, prometen redefinir el pronóstico del paciente. A medida que integramos biomarcadores y las nuevas terapias, el objetivo ya no es solo mitigar el daño dérmico, sino alcanzar la remisión molecular sostenida minimizando el uso de corticoides sistémicos. En última instancia, la piel del paciente con lupus ha dejado de ser un simple órgano diana para erigirse como el centinela crítico de una homeostasis sistémica que, con las herramientas biotecnológicas actuales, estamos, por primera vez en la historia, en condiciones de restaurar con precisión. La remisión en el LECA ya no es una aspiración cosmética, sino una necesidad inmunológica: apagar el fuego en la piel es, en muchos casos, la estrategia más eficaz para prevenir el incendio en el riñón. La piel, en el lupus agudo, es el campo de batalla donde se decide el futuro sistémico del paciente.

REFERENCIAS

1. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2014;48-49:14-9.
2. Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: a 2026 update. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(3):455-72.
3. Gallitano SM, Guan L, Haemel A. Cutaneous lupus erythematosus: Update on pathogenesis and future therapeutics. *Am J Clin Dermatol.* 2025;26(1):15-32.
4. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-21.
5. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9.
6. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: New insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(9):519-32.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League

- Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23.
8. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of cutaneous lupus erythematosus activity: The Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000615. .
9. Zipfel PF, Skerka C, Kupka D, Luo S. Complement system in cutaneous lupus erythematosus: Pathogenesis and clinical significance. *Front Immunol.* 2023;14:1124536.
10. Heim K, Krull M, Werth VP, Merola JF. Janus kinase inhibitors in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2024;160(2):188-95.
11. Grönhagen CM, Nyberg F. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus-derived from a nationwide database. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):608-16.
12. Duan L, Chen L, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Wang J, et al. The STING pathway in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to therapeutic target. *J Mol Med.* 2025;103(1):45-58.
13. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: Clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):91-101.
14. Coelho A, Souto MI, Cardoso C, Farinha F, Borges A, Teixeira A, et al. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus.* 2022;31(11):1345-53).
15. Cortés-Hernández J, Ávila G, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Efficiency and safety of lenalidomide in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R265.
16. Ting W, Stone MS, Argenyi ZB, Scupham RK, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus: a distinct entity or a manifestation of systemic lupus erythematosus? *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(3):361-9.
17. Zhu H, Mi L, Ji J, Zhao J, Hou Y, Geng L. Intravenous immunoglobulin in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: A retrospective study of 12 cases. *J Dermatol.* 2021;48(11):1724-30.
18. Lazzaroni MG, Fredi M, Dall'Ara F, Franceschini F, Tincani A. Rowell syndrome: an update. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):177-83.
19. Callen JP. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: beyond topical corticosteroids and antimalarials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(11):921-31.
20. Schmitt V, Meuth SG, Wiendl H, Meyer Zu Hörste G, Raker VK, Steinbrink K. Thalidomide and its derivatives: mechanisms of action in cutaneous lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:2848.
21. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Vital EM, Askanase AD, Arriens C, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in patients with active systemic lupus erythematosus: 3-year data from the TULIP open-label extension study. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(2):e84-e95.
22. Billings H, Werth VP. Single-cell transcriptomics in cutaneous lupus erythematosus: unraveling the architecture of the interface dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2025;145(4):712-725.
23. Jacobs LE, Tzanis E, Gergianaki I. Global consensus on the management of acute and severe refractory cutaneous lupus erythematosus: 2025 international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):112-124.
24. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016-27.
25. Werth VP, Furie R, van Vollenhoven RF, Aringer M, Petri M, van der Heijde D, et al. The effect of belimumab on cutaneous lupus erythematosus in the BLISS-52 and BLISS-76 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):183-90
26. Salle R, Chasset F, Kottler D, et al. Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: A multicenter, retrospective observational study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:1816.
27. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Yokogawa N, et al. The effect of belimumab on mucocutaneous and vasculitis manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A large pooled post hoc analysis. *Lupus* 2025; 34:666.
28. Blum FR, Sampath AJ, Foulke GT. Anifrolumab for treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47:1998.
29. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382:211.
30. Chasset F, Jaume L, Mathian A, et al. Rapid efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2023; 89:171.
31. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol* 2018; 154:1432.
32. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1586.
33. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017; 177:188.
34. Subhadarshani S, Griffith T, Thornton Z, Nicholas A. Clinical, pathological and immunological features of toxic-epidermal necrolysis like lupus erythematosus: A systematic review and proposal for diagnostic criteria. *Lupus* 2025; 34:1221
35. Petersen MP, Möller S, Bygum A, et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus* 2018; 27:1424.
36. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, et al. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):242-252.
37. Victoria P Werth , Richard A Furie , Juanita Romero-Diaz . Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2022 28;387(4):321-331
38. White T, Fernandez-Ruiz R, Nalk H, et al. Enpatoran, a first -in-class, selective, orally administered toll-like receptor 7/8 inhibitor, in systemic and cutaneous lupus eritematosus: results from a randomised, placebo-controlled pase Ib study. *Lupus Sci Med.* 2025; 12(2) e001705. doi:10.1136/lupus-2025-001705.
39. Megan E B Clowse , David A Isenberg , Joan T Merrill , et al. Efficacy and safety of the CD40 ligand inhibitor dapirolizumab pegol in systemic lupus erythematosus (PHOENYCS GO): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2026 Jun 6;407(10545):2291-2304. doi: 10.1016/S0140-6736(26)00691-4.
40. Manjón Rodríguez MD, Sánchez Berna I, García Hernández FJ, et al. Efectividad temprana de anifrolumab en lupus eritematoso sistémico: datos de vida real a 3 y 6 meses del registro RALESA. *Med Clin (Barc).* 2026;166(6):107429.
41. Worm M, Zidane M, Eisert L, et al. S2K Guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus-Part 1: Classification, diagnosis, prevention, activity scores. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19(8): 1236-1247.
42. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9; *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
43. Vale ECSD, García LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2023; 98(3): 355-372.

REVISIÓN



José Manuel
Sousa
Martín



Filomeno
Martínez
Sendín

UGC Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE: DE LAS GUÍAS CLÍNICAS A LA PRÁCTICA REAL

En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, enfocados especialmente en la hepatitis B y C, consiguiéndose altas tasas de respuesta y curación. En contraste, el abordaje terapéutico de la hepatitis autoinmune (HAI) se ha mantenido sin variaciones significativas durante las últimas décadas, a pesar de los avances generales que han experimentado otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

La HAI es una enfermedad inflamatoria hepática crónica y progresiva que afecta a personas de todas las edades, con un claro predominio femenino. Su patogenia se caracteriza por una pérdida de la tolerancia inmunológica a los antígenos de los hepatocitos, lo que desencadena una agresión mediada por células T. Clínicamente, se distingue por la presencia de hipertransaminasemia sin otra causa aparente, autoanticuerpos específicos, elevación de la inmunoglobulina G (IgG) y alteraciones histológicas características. Estas últimas incluyen necrosis en sacabocados (*piecemeal necrosis* o *hepatitis de la interfase*), acompañada de un infiltrado inflamatorio mononuclear rico en linfocitos y, de forma muy característica, células plasmáticas. Dado que estas alteraciones no siempre se presentan de manera constante o típica en todos los pacientes, su diagnóstico puede representar un auténtico reto. Debido a la cronicidad del proceso y a la frecuente necesidad de terapia inmunosupresora a largo plazo, la biopsia hepática continúa siendo un elemento absolutamente indispensable para el diagnóstico ¹.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

La HAI exhibe una gran heterogeneidad en su presentación clínica. Puede manifestarse a través de un espectro que abarca desde cuadros totalmente silentes (detectados únicamente por hipertransaminasemia) hasta episodios agudos ictericos potencialmente graves que pueden llegar a requerir un trasplante hepático. Las formas de presentación descritas son ²:

- **Presentación Aguda (Acute Onset):** Aproximadamente del 25% al 40% de los pacientes debutan con una hepatitis aguda icterica. Frecuentemente, este cuadro se confunde de manera inicial con una hepatitis viral aguda o con una lesión hepática inducida por fármacos (DILI), lo que dificulta el diagnóstico. En esta fase, los marcadores clásicos (como los autoanticuerpos y la IgG) pueden resultar negativos hasta en un 25-30% de los casos, por lo que la biopsia es vital. En algunos casos, las biopsias de estos cuadros "agudos" revelan a menudo signos de fibrosis crónica, sugiriendo que se trata de una exacerbación aguda de una enfermedad subyacente y previamente silente. Si esta presentación se acompaña de coagulopatía (INR > 1.5), se denomina Hepatitis Autoinmune Aguda Grave (AS-AIH); si además asocia encefalopatía hepática, se considera un fallo o insuficiencia hepática aguda.
- **Presentación Crónica "Clásica" (Asintomática o Insidiosa):** Es la variante más común. Muchos pacientes no presentan síntomas y la sospecha diag-

nóstica surge del hallazgo casual de transaminasas elevadas en análisis rutinarios. En muchos de estos casos, la enfermedad ha progresado silenciosamente de tal modo que, al momento del diagnóstico, el paciente ya presenta una fibrosis avanzada.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA PRESENTACIÓN AGUDA GRAVE

La única opción terapéutica aceptada en la actualidad para la HAI aguda grave (con coagulopatía, con o sin encefalopatía) es el uso de corticosteroides, empleando prednisona o prednisolona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, o pulsos equivalentes de metilprednisolona intravenosa ². La evaluación temprana es crítica: si tras 3 a 7 días de tratamiento no se observa mejoría, debe considerarse la opción del trasplante hepático. Las principales herramientas para valorar la respuesta son:

- **Puntuación SURFASA:** Estima el riesgo evaluando la evolución del INR y la bilirrubina durante los primeros tres días. Un valor superior a 1.75 indica un riesgo de entre el 85% y el 100% de mortalidad o de necesidad inminente de trasplante ³.
- **Puntuación MELD y variables clínicas:** La falta de disminución de la puntuación MELD al séptimo día es un fuerte predictor de fracaso terapéutico. Asimismo, la presencia de encefalopatía hepática, ascitis, fallo orgánico y una edad avanzada alertan precozmente de que el paciente probablemente requerirá un trasplante ⁴.

Dada la gran complejidad del diagnóstico y manejo de estas formas graves, la presente revisión se centrará principalmente en el tratamiento de las presentaciones crónicas o insidiosas, así como en la hepatitis aguda icterica no grave sin coagulopatía.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA PRESENTACIÓN CRÓNICA O INSIDIOSA

El tratamiento inmunosupresor está indicado en todos los pacientes con enfermedad activa, incluyendo aquellos con fibrosis o cirrosis, con el objetivo de lograr la remisión completa, prevenir la progresión a una enfermedad hepática terminal, evitar el desarrollo de hepatocarcinoma (HCC) y eludir la necesidad de un trasplante. Por ello, prácticamente todos los

pacientes deben ser tratados. La única excepción son aquellos que mantienen transaminasas normales y carecen de actividad histológica significativa en la biopsia (índice de actividad histológica [IAH] <4 puntos). En pacientes ancianos con comorbilidades susceptibles de empeorar con la inmunosupresión, la decisión debe individualizarse. En estos casos se puede optar por un seguimiento analítico estrecho cada tres meses si las transaminasas están levemente elevadas (<3 veces el límite normal) y la biopsia muestra escasa inflamación y fibrosis ¹.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: CORTICOIDES:

La primera línea de tratamiento estándar para inducir la remisión es el uso de corticoides (*prednisona/prednisolona*), ya sea en monoterapia o combinados con un agente ahorrador de esteroides, principalmente azatioprina (AZA). El objetivo primordial es alcanzar una respuesta bioquímica completa, definida como la normalización de las transaminasas (ALT/AST) y de la IgG. Aunque históricamente se recomendaban dosis altas (hasta 1 mg/kg/día), la evidencia reciente ha transformado esta práctica. Las guías actualizadas de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL 2025) y de la *British Society of Gastroenterology* (BSG 2025) sugieren una dosis inicial menor (aproximadamente 0.5 mg/kg/día, con un máximo habitual de 40 mg/día) para casos no graves ^{1,5}. Un extenso estudio europeo multicéntrico demostró que dosis bajas (<0.50 mg/kg/día) son igual de eficaces para normalizar las transaminasas, reduciendo la exposición innecesaria a esteroides y sus efectos secundarios ⁶. Asimismo, en cuadros no graves, las dosis orales reducidas no retrasan el tiempo de respuesta frente a las dosis altas o intravenosas ⁷. Sin embargo, en la HAI aguda grave se mantienen las dosis elevadas debido al elevado riesgo de fallo hepático ^{1,5}.

Tras documentar una respuesta clínica y analítica favorable, se debe iniciar una reducción progresiva de los corticoides durante 1 a 3 meses hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg al día (pudiendo plantearse su retirada a largo plazo ante una remisión sostenida), optimizando simultáneamente el fármaco ahorrador. El uso prolongado de corticoides aumenta drásticamente el riesgo de efectos adversos graves (osteoporosis, cataratas, diabetes, aumento de peso e infecciones), pese a lo cual un 33.8% de los pacientes en EE. UU. permanecen en regímenes de prednisona a largo plazo ⁸.

Budesonida: Posee una afinidad por el receptor de glucocorticoides 15 veces superior a la de la prednisolona. Su principal ventaja es el extenso metabolismo de primer paso hepático; al administrarse por vía oral actúa localmente, manteniendo una baja biodisponibilidad sistémica y reduciendo así el fenotipo cushingoi-de, la osteoporosis, la hipertensión y la diabetes ⁹. El ensayo aleatorizado de Manns et al. demostró que la budesonida combinada con azatioprina no fue inferior

a la prednisona en la inducción de la remisión bioquímica, pero presentó significativamente menos efectos secundarios (7% frente a 44%) ¹⁰. No obstante, su uso tiene contraindicaciones estrictas. No debe emplearse en pacientes cirróticos, ya que las derivaciones portosistémicas impiden el metabolismo de primer paso, elevando el riesgo de exposición sistémica y trombosis portal. Tampoco se recomienda en presentaciones agudas graves ni como terapia inicial en pediatría ¹. Además, un estudio multicéntrico español con 381 pacientes *naïve* (sin tratamiento previo) no logró confirmar su superioridad; la respuesta bioquímica completa fue mayor con prednisona (87% vs. 49%), aunque en la enfermedad leve su eficacia fue similar ¹¹. Por esto, las guías de la EASL no la recomiendan de forma rutinaria sobre la prednisona ¹. Queda reservada como alternativa en adultos no cirróticos con gran preocupación por los efectos cosméticos, o como terapia de rescate en pacientes dependientes de prednisona con efectos adversos intolerables (su uso real es inferior al 5%). Dada la escasez de evidencia sólida, su uso puede plantearse en pacientes seleccionados con presentaciones crónicas no ictericas, sin fibrosis avanzada y con una inflamación inicial moderada. Si no se observa respuesta al mes, se debe cambiar a prednisona. En quienes respondan, debe asociarse siempre un ahorrador de corticoides para facilitar su disminución a medio plazo.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO:

AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO DE MOFETILO.

El manejo estándar combina corticoides con azatioprina (AZA) o micofenolato de mofetilo (MMF). La AZA es el fármaco de primera línea gracias a su comprobada eficacia y a su consolidado papel en el mantenimiento de la remisión. Se inicia a 50 mg/día junto con alimentos, recomendándose hacerlo dos semanas después de los corticoides para distinguir fallos terapéuticos de posibles toxicidades. La dosis se aumenta gradualmente hasta alcanzar 1-2 mg/kg/día hacia la cuarta semana. En presentaciones agudas ictericas, debe evitarse hasta que la bilirrubina sea <6 mg/dl y está contraindicada en HAI aguda grave y cirrosis descompensada. Se aconseja medir previamente la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para guiar la dosis y evitar su uso en pacientes con actividad nula ¹².

El MMF inhibe la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa de forma potente, no competitiva y reversible, usándose a dosis de 1.5-2 g/día. La evidencia actual lo posiciona también como una alternativa válida de primera línea ¹³. Snijders et al. demostraron en un ensayo aleatorizado que el MMF asociado a prednisolona alcanzó tasas de remisión significativamente mayores a las 24 semanas, con mejor tolerabilidad que el régimen estándar ¹⁴. Al ser teratogénico, exige anticoncepción estricta. Se inicia con 500 mg cada 12 horas en ayunas y se incrementa progresivamente. Al

no depender de la TPMT, no requiere su cribado. Es altamente efectivo (60-90%) en pacientes intolerantes a la AZA, aunque su eficacia disminuye en los pacientes que resultan refractarios a la misma. La tasa de suspensión de la AZA ronda el 15%, principalmente por efectos gastrointestinales, y raramente (<2%) por mielotoxicidad o hepatotoxicidad. En contraste, el MMF muestra tasas de suspensión inferiores (0-8%), siendo la diarrea y las náuseas las causas principales ¹³. Para estos pacientes, el ácido micofenólico con recubrimiento entérico (720 mg cada 12 horas) ha demostrado ser una alternativa eficaz y bien tolerada que interactúa en menor medida con los protectores gástricos ¹⁵.

Monitorización de metabolitos de AZA: Ante la falta de respuesta y tras confirmar la adherencia, es útil medir los metabolitos de las tiopurinas, especialmente los nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN). Niveles ≥223 pmol se asocian a remisión completa. Incrementar la dosis de AZA a veces produce un exceso de 6-metilmercaptapurina (6-MMP), generando hepatotoxicidad ¹⁶. Monitorear los metabolitos y la TPMT permite individualizar el tratamiento. La combinación con alopurinol optimiza la eficacia, pero conlleva un elevado riesgo de mielosupresión grave al acumular 6-TGN, por lo que obliga a reducir la dosis de AZA al 25-40% y exige monitorización estricta ¹⁷. Dada la limitada disponibilidad de estas pruebas, el cambio a MMF suele ser la opción más práctica y segura. Por motivos económicos, habitualmente se prefiere iniciar con AZA y cambiar a MMF solo ante casos de intolerancia o refractariedad.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

- **Tacrólimus (Tac):** Este inhibidor de la calcineurina se emplea como terapia de rescate o tercera línea en pacientes refractarios, y en segunda línea ante intolerancias previas, si bien requiere gran precaución por su estrecho margen terapéutico ¹. Los metaanálisis revelan que el Tac induce tasas de remisión (~66-69%) ligeramente superiores al MMF (~56-60%) en estos contextos. El MMF es ideal para intolerantes a la AZA, mientras que el Tac sobresale en pacientes refractarios a corticoides o a la terapia inicial ^{18,19}. La dosis en adultos suele ser de 1 mg cada 12 horas buscando niveles valle <5-6 ng/ml. En niños, se inicia con 0.05 mg/kg/día. Exige un riguroso control por sus efectos adversos: temblores, hipertensión, deterioro renal, riesgo de diabetes y ototoxicidad ²⁰.
- **Ciclosporina (CsA):** Inhibidor menos potente que el Tac, su uso en adultos se limita a una tercera línea (a dosis de 2 a 5 mg/kg/día). En pediatría tiene un papel más amplio, usándose ocasionalmente como terapia de inducción en la HAI. Sin embargo, su perfil de toxicidad reduce considerablemente su tolerabilidad; provoca hiperplasia gingival, hirsutismo, temblores y nefrotoxicidad en un 78-82% de los niños tratados ²⁰.

Terapias Biológicas: Reservadas para pacientes difíciles de tratar, exigen la exclusión de infecciones latentes y vacunación previa.

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. Las guías recomiendan 1000 mg intravenosos en las semanas 0 y 2¹. El *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) publicó un estudio retrospectivo de 22 pacientes con hepatitis autoinmune de difícil manejo en los que se utilizó rituximab. Se observó una mejoría significativa y sostenida hasta 24 meses en los parámetros bioquímicos hepáticos (ALT, AST y albúmina), así como una reducción significativa de la dosis de prednisolona al año de tratamiento en el 62% de los pacientes. No se registraron eventos adversos graves atribuibles al fármaco. En conjunto, los resultados sugieren que el rituximab podría ser una opción eficaz y bien tolerada en la HAI refractaria, al asociarse con mejoría sostenida de la función hepática, reducción de recaídas y disminución del uso de corticoides²¹. El registro ColHai ha evaluado en pacientes adultos la eficacia y la seguridad de rituximab en pacientes con hepatitis autoinmune refractaria (que no ha alcanzado criterios de respuesta tras primera línea o posteriores) o en pacientes en los que se ha optado por esta terapia por otros trastornos concomitantes o que desaconsejaban otras terapias. La investigación destaca que el 89% de los pacientes logró una respuesta bioquímica completa, permitiendo reducir significativamente el uso de corticoides y otros inmunosupresores tradicionales. Los resultados demuestran que este fármaco es una alternativa viable y segura, incluso para aquellos con cirrosis o casos resistentes a terapias convencionales. El análisis también contempla el uso de rituximab en pacientes con trastornos autoinmunes o hematológicos simultáneos, logrando controlar ambas condiciones con éxito. Aunque se registraron algunas recaídas, estas fueron manejables mediante dosis adicionales, confirmando la utilidad del fármaco a largo plazo. Aunque el perfil de seguridad es favorable, el registro señala que de los 35 pacientes tratados 3 de ellos (9%) presentaron reacciones relacionadas con la infusión (pseudogripales, reacción anafiláctica); 5 de ellos (14,3%) presentaron infecciones (2 de ellas precisaron ingreso hospitalario) y tan sólo un paciente presentó descompensación de su hepatopatía (2,9%)²².
- **Infliximab (IFX):** Anticuerpo quimérico contra el TNF- α . Las guías lo incluyen basándose en pacientes con HAI y enfermedad inflamatoria intestinal concomitante que experimentaron una mejoría dual. Estudios retrospectivos sugieren que puede inducir remisión en pacientes refractarios. Se administra a dosis de 5 mg/kg. Pese a su eficacia, se han documentado casos aislados de alergias y de inducción paradójica de brotes de HAI. Efe et al ,

realizaron un estudio retrospectivo con 42 pacientes divididos en dos grupos (primero en el que se usa IFX como terapia de rescate; segundo en el que se usa IFX por enfermedades concomitantes). Los pacientes recibieron una mediana de 17 infusiones de infliximab (rango: 3–104). Se alcanzó o mantuvo respuesta bioquímica completa (RBC) en 33 pacientes (78%) durante el tratamiento. En el grupo 1, infliximab indujo respuesta completa en 11 de 20 pacientes (55%). En el grupo 2, 16 pacientes ya en remisión la mantuvieron, y 6 pacientes con enfermedad activa alcanzaron remisión tras el tratamiento. En el ámbito del perfil de seguridad, 3 pacientes tuvieron que suspender el fármaco, uno por reacción alérgica durante la infusión y los otros dos por la presencia de anticuerpos frente infliximab. El estudio sugiere que infliximab puede ser una terapia de rescate eficaz y relativamente segura en pacientes con hepatitis autoinmune, especialmente en casos refractarios a múltiples líneas de tratamiento²³. Cabe destacar, que existen casos en los que la terapia con infliximab ha provocado un brote de hepatitis autoinmune, siendo necesario interrumpir el tratamiento e iniciar tratamiento con corticoterapia²⁴.

- **Belimumab e Ianalumab:** son terapias biológicas que actúan sobre la vía de activación de las células B (proteína BAFF). El primero bloquea la proteína BLyS, bloqueando la señal BLAFF, que ayuda a la supervivencia de los linfocitos B. Mientras Ianalumab bloquea directamente el receptor BAFF-Receptor^{25,26}. Mientras el primero constituye una opción de tratamiento en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, el segundo aún está en investigación. Series de casos señalan que puede constituir una prometedora terapia de tercera línea para el tratamiento de la hepatitis autoinmune refractaria en pacientes con fibrosis avanzada^{25,26}. Las dosis de belimumab recomendadas por la EASL son 10 mg/kg en el día 0, 14, 28 y posteriormente cada 1-2 meses¹.

En la Tabla 1 se resumen los tratamientos empleados en la HAI.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El IAHG define como éxito la normalización de transaminasas y de la IgG en un plazo de seis meses. La respuesta insuficiente ocurre si no se normalizan en este lapso, y la no respuesta equivale a una reducción inferior al 50% en cuatro semanas. La intolerancia se define como la aparición de efectos adversos que exigen suspender la medicación.

Recientemente se ha publicado el mayor estudio retrospectivo de cohortes a nivel mundial sobre HAI (n = 2559). Los resultados confirman que la respuesta clínica bioquímica a los 6 meses de iniciado el tratamiento inmunosupresor es un predictor independien-

te de un buen pronóstico. Sin embargo, el estudio también destaca que un 17% de los pacientes que no respondieron a los 6 meses sí alcanzaron la CBR a los 12 meses, manteniendo este retraso un valor pronóstico significativo ⁸.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de la Hepatitis Autoinmune

Fármaco	Línea de Tratamiento	Dosis habitual	Indicación Principal	Observaciones de Seguridad y Manejo
Prednisona / Prednisolona	1ª línea (Inducción)	Inducción: 0.5 - 1 mg/kg/día (máx. 40-60 mg/día). Mantenimiento: 5 - 10 mg/día.	Elección para inducir la remisión bioquímica (presentación insidiosa y aguda grave).	Requiere descenso progresivo (1 a 3 meses) hasta dosis de mantenimiento. Riesgo de osteoporosis, diabetes, cataratas e infecciones por uso prolongado.
Budesonida	1ª línea (Alternativa inducción)	Inducción: 9 mg/día (3 mg cada 8h). Mantenimiento: 3 - 6 mg/día.	Alternativa a prednisona en adultos no cirróticos para minimizar efectos adversos cosméticos y sistémicos.	Contraindicada en cirrosis, HAI aguda grave y como terapia inicial en edad pediátrica.
Azatioprina (AZA)	1ª línea (Mantenimiento)	Inicio: 50 mg/día. Mantenimiento: 1 - 2 mg/kg/día.	Elección como ahorrador de corticoides para mantener la remisión a largo plazo.	Medir enzima TPMT previo inicio para evitar toxicidad medular. Evitar en cirrosis descompensada y HAI aguda grave.
Micofenolato de Mofetilo (MMF)	1ª / 2ª línea (Alternativa o Rescate)	Dosis: 1.5 - 2 g/día (inicio con 500 mg cada 12h en ayunas).	Intolerancia a la azatioprina (2ª línea) o alternativa válida en 1ª línea.	Principalmente toxicidad gastrointestinal. Altamente teratogénico (exige anticoncepción estricta y suspensión 3 meses previos a concepción).
Tacrolimus (Tac)	2ª / 3ª línea (Rescate)	Dosis: 1 - 2 mg/día (0.05 - 0.1 mg/kg/12h). Niveles valle: < 5-6 ng/ml.	Pacientes refractarios (3ª línea) o con intolerancias previas (2ª línea).	Estrecho margen terapéutico. Riesgo de nefrotoxicidad, neurotoxicidad (temblores), hipertensión y diabetes.
Ciclosporina (CsA)	3ª línea (Rescate)	Adultos: 2 - 5 mg/kg/día.	Uso limitado en adultos. Ocasional en pediatría para inducción en HAI.	Elevado perfil de toxicidad: hiperplasia gingival, nefrotoxicidad, hirsutismo y temblores.
Rituximab	3ª línea (Biológico)	Dosis: 1000 mg i.v. en semanas 0 y 2.	Pacientes refractarios o difíciles de tratar con las terapias estándar.	Requiere excluir infecciones latentes y vacunación previa. Posibilidad de repetir dosis cada 6 meses.
Infliximab (IFX)	3ª línea (Biológico)	Inducción: 5 mg/kg (sem. 0, 2, 6, 10). Mantenimiento: 5 mg/kg cada 4-8 sem.	Casos refractarios o HAI concomitante con enfermedad inflamatoria intestinal.	Riesgo elevado de infecciones graves. Puede inducir paradójicamente lesión hepática tipo HAI.
Belimumab	3ª línea (Biológico)	Dosis: 10 mg/kg días 0, 14, 28, y luego cada 1-2 meses.	Opción en investigación y tercera línea para HAI refractaria con fibrosis avanzada.	Administración en centros especializados. Evaluar riesgo de infecciones oportunistas.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE RETIRADA

La retirada del tratamiento inmunosupresor en la hepatitis autoinmune (HAI) es un objetivo deseable para evitar los efectos secundarios a largo plazo, pero constituye uno de los mayores retos clínicos debido a la alta tasa de recaídas ^{1,28,29}. Se estima que entre el 50% y el 90% de los pacientes recaen tras suspender la medicación ^{28,29}.

Para plantear la interrupción del tratamiento, es indispensable haber alcanzado una remisión profunda y mantenida. Los criterios actuales, reforzados por las guías EASL 2025 y estudios internacionales, son ¹:

1. **Remisión Bioquímica Prolongada:** Se requiere la normalización mantenida de las transaminasas (ALT/AST) y de los niveles de IgG por un periodo mínimo de 2 años ^{1,30,31}. Algunas guías, como la británica, sugieren ampliar este periodo a 3-4 años para aumentar las probabilidades de éxito ³⁰.
2. **Remisión Histológica:** La biopsia hepática previa a la retirada es el predictor más fiable de una remisión duradera. Se define por la ausencia de actividad necroinflamatoria o una actividad mínima (índice mHAI <4/18) ^{1,4}. La presencia de células plasmáticas en los tractos portales o una hepatitis de interfase residual, incluso con bioquímica normal, se asocia con un riesgo muy alto de recaída inmediata ³².
3. **Monoterapia con dosis bajas:** La probabilidad de éxito es mayor si el paciente ha logrado mantenerse estable con una dosis baja de inmunosupresión en monoterapia (por ejemplo, azatioprina 2 mg/kg o prednisona ≤ 5 mg/día) antes del cese definitivo ^{1,33}.

Según datos de un registro multicéntrico español, solo el 11% de los pacientes con HAI cumplen los criterios estrictos para intentar la retirada (remisión bioquímica > 3 años y mHAI < 3). De estos, el 57% logra mantener la remisión sin fármacos, lo que representa apenas un 4% del total de pacientes diagnosticados ³³.

El proceso debe ser gradual y escalonado, reduciendo la dosis de forma progresiva a lo largo de varios meses bajo monitorización estrecha. Tras suspender el tratamiento, es obligatorio realizar un seguimiento de por vida. El riesgo de recaída es máximo durante el primer año (alrededor del 60-70% de las recaídas ocurren en este periodo), por lo que se recomiendan controles analíticos (ALT, AST e IgG) cada 3-4 semanas los primeros 3 meses, y luego cada 3-6 meses de forma indefinida. En caso de una segunda recaída, se recomienda mantener la inmunosupresión de forma permanente ¹.

CONCLUSIONES

La HAI es una patología muy heterogénea con un elevado riesgo de progresión si no se controla de forma adecuada. El abordaje debe personalizarse, buscando siempre un equilibrio entre el control de la enfermedad y los efectos secundarios de la terapia. Debido al altísimo riesgo de recaída, la inmensa mayoría de los pacientes precisará inmunosupresión indefinida. Afortunadamente, el arsenal terapéutico continúa expandiéndose, ofreciendo nuevas perspectivas para el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025; 83(2):453-501.
2. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? *Liver Transpl.* 2019; 25(6):946-959. doi: 10.1002/lt.25451.
3. De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: the SURFASA score. *J Hepatol.* 2021; 74:1325-1333.
4. Téllez L, Sánchez Rodríguez E, Rodríguez de Santiago E, Llovet L, Gómez-Outomuro A, Díaz-Fontenla F, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(1):131-143. doi: 10.1111/apt.16926.
5. Gleeson D, Bornand R, Brownlee A, Dhaliwal H, Dyson JK, Hails J, Henderson P, Kelly D, Mells GF, Miquel R, Oo YH, Sutton A, Yeoman A, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology guidelines for diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2025; 74(9):1364-1409.
6. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Predniso(lo)ne dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 2068-2075.
7. Lavette LE, McGrath MS, Khanna S, Schliep MK, Horgan TM, Sridharan M, et al. Dosing and route of steroid induction therapy in non-severe autoimmune hepatitis do not affect time to biochemical response. *JGH Open.* 2026 Feb 24; 10(2):e70371. doi: 10.1002/jgh3.70371
8. Bittermann T, Yagan L, Kathawate RG, et al. Real-world evidence for factors associated with maintenance treatment practices among U.S. adults with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2025; 81(2):423-435.
9. Czaja AJ, Lindor KD. Budesonide for the treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 2111-2114.
10. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission

- more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1198-1206.
11. Díaz-González Á, Hernández-Guerra M, Pérez-Medrano I, Sapena V, Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, et al. Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predni(s) lone administration. *Hepatology*. 2023; 77(4):1095-1105.
 12. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, May MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020; 72: 671-722.
 13. Snijders RJ, Mulder CJ, Teunissen JJ, Tanis PJ, Westerga J, Bartelsman JF, et al. Mycophenolate mofetil as second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1335-1339
 14. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024 Apr; 80(4):576-585. doi:10.1016/j.jhep.2023.11.032.
 15. Garrido Montes M, Luque Caraballo L, Sousa Martín JM. Use of enteric-coated mycophenolate sodium as a therapeutic option for autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2025. doi: 10.1016/j.jhep.2025.04.002.
 16. Czaja AJ. Review article: opportunities to improve and expand thiopurine therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(12):1286-1304. doi:10.1111/apt.15743. Epub 2020 May 3. PMID: 32363674.
 17. Deswal S, Srivastava A. Role of allopurinol in optimizing thiopurine therapy in patients with autoimmune hepatitis: a review. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Mar; 7(1):55-62. doi:10.1016/j.jceh.2017.01.115. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28348471.
 18. Abdollahi M, Khalilian Ekrami N, Ghobazadeh M, Boezen HM, Somi MH, Alizadeh BZ. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 14; 26(38):5896-5910. doi:10.3748/wjg.v26.i38.5896.
 19. Almalki F, Alarmati ST, Binmahfoodh SA, Shata RN, Alomayri HT, Almatrfi LK, et al. Comparative effectiveness of mycophenolate mofetil and tacrolimus as a second-line therapy for autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract*. 2025 Oct 11. doi:10.1159/000548894. Epub ahead of print.
 20. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7; 23 (33):6030-6048. doi:10.3748/wjg.v23.i33.6030.
 21. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Reports*. 2019; 1:100005. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.005
 22. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Esteban P, Rota R, Álvarez-Navascúes C, Pérez-Medrano I, et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: results from the ColHai registry. *Liver Int*. 2024 Sep; 44(9):2303-2314. doi:10.1111/liv.15970. Epub 2024 May 29. PMID: 38809086.
 23. Efe C, Lytvyak E, Eşkazan T, Liberal R, Androutsakos T, Turan Gökçe D, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2025 Jun; 81(6):1660-1670. doi:10.1097/HEP.0000000000001089.
 24. Wong F, Al Ibrahim B, Walsh J, Qumosani K. Infliximab-induced autoimmune hepatitis requiring liver transplantation. *Clin Case Rep*. 2019 Sep 27; 7(11):2135-2139. doi:10.1002/ccr3.2456. PMID: 31788265; PMCID: PMC6878066.
 25. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2020; 2(5):100123. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100123.
 26. Czaja AJ. Advancing Biologic Therapy for Refractory Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2022 Nov; 67(11):4979-5005. doi: 10.1007/s10620-021-07378-4. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147819.
 27. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022 Apr; 76(4):841-849. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.041.
 28. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58(1):141-147.
 29. Dong Y, Zhou D, Zhou L, Yang L, Shen Y. Relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis: Biopsy-guided versus clinically guided strategies-A meta-analysis. *Liver Int*. 2026; 46: e70642.
 30. Gleeson D, Bornand R, Brownlee A, Doherty G, Heneghan MA, Muir AJ, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of autoimmune hepatitis in adults. *Gut*. 2025; 74(9):1364-1409.
 31. Duclos-Vallée JC, Debray D, De Martin E, Le Beux E, Louvet A. Best practice guidelines for France regarding the management of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022; 46(4):101871.
 32. Chen Y, Liu J, Wang J, Wu W, Wang H, Liu Y, et al. Liver inflammation activity in patients with autoimmune hepatitis with normal alanine aminotransferase and immunoglobulin G levels. *J Transl Autoimmun*. 2024; 8:100220.
 33. Llovet LP, et al. Criterios de inclusión para retirada de inmunosupresión en pacientes con HAI. Resultados de un estudio multicéntrico español. *Gastroenterol Hepatol*. 2021; 44 (Espec Cong): pág 11.



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.

REVISIÓN DE LA LITERATURA PUBLICADA SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN VIDA REAL DURANTE EL AÑO 2025

Cascarano G, Zucchi D, Cardelli C, et al.
Clin Exp Rheumatol 2026;44:427

Los autores de esta revisión anual, correspondiente al 2.025, comentan artículos originales referidos al lupus eritematoso sistémico (LES) en adultos, enfocándose en aspectos relativos a patogénesis y nuevas dianas terapéuticas, biomarcadores, aspectos clínicos

y resultados, comorbilidades y daño orgánico acumulado, salud reproductiva, ensayos clínicos en desarrollo y nuevos fármacos, evidencias en vida real y resultados referidos por los pacientes. En esta ocasión incluimos comentarios relativos a uno de los últimos aspectos mencionados en el artículo, “evidencias en vida real”.

Comentarios

Más allá de los ensayos clínicos controlados, las grandes cohortes observacionales más recientes ofrecen información sobre la implementación, en vida real, de los diferentes tratamientos dis-

ponibles para el manejo de los pacientes con LES que no están representados en los estudios pivota-

En una publicación, se detallan los fármacos utilizados en Francia para el tratamiento del LES; casi la mitad de los pacientes recibían tratamiento con glucocorticoides orales (GCo) en 2019, de los que 12,4% superaban los 5 mg/día; de estos, 13,6%, no estaban siendo tratados con antipalúdicos (AP), inmunosupresores (IS) o biológicos (Bios) (Lupus Sci Med 2025;12:e001428). Se observaba una situación similar en la cohorte internacional SPOCS,

que incluyo pacientes con enfermedad moderada-grave, en los que AP (81,1%), GCo (65,0%) e IS (54,8%), eran predominantes, mientras que solo un 21,2 % de pacientes recibían Bios (Lupus Sci Med 2025;12:e001336).

Por otra parte, en un estudio multicéntrico de una cohorte de pacientes con nefritis lúpica (NL), diagnosticada mediante biopsia renal, los pacientes que iniciaron tratamiento con dosis altas de prednisona (>40 mg/día), acumularon dosis mayores de GCo durante el primer año de seguimiento, sin mejoría a los 12 meses, como respuesta renal completa, con respecto a los que empezaron con dosis <40 mg/día. El análisis multivariante confirmó que las dosis iniciales altas no se asociaron con mayor respuesta renal, lo que sugiere que las dosis altas añaden toxicidad sin claro beneficio (Rheumatology 2026;65: keaf574).

La selección de los tratamientos empleados en la práctica clínica, reflejan aspectos relativos al fenotipo del paciente y las dificultades de la vida real; en un estudio italiano se observó que la afectación renal favorecía la elección del micofenolato, la afectación musculoesquelética del metotrexato y las altas puntuaciones en el SLEDAI suponían el inicio de tratamiento con belimumab. No obstante, estas asociaciones eran menores en pacientes con daño acumulado o comorbilidades significativas, lo que indica que, las consideraciones de seguridad y fragilidad del paciente sobrepasan los planteamientos basados en el fenotipo, en los escenarios más complejos (Sci Rep 2025;15:35721).

Sin embargo, frente a los resultados de este estudio, los biológicos están incluyéndose en el tratamiento habitual de los pacientes con LES. En una amplia cohorte italiana, seguida durante un periodo prolongado, el belimumab se asoció con mejoría significativa de la afectación cutánea y articular, con reducción de las puntuaciones DAS 28 y CLASI, así como altas ta-

sas de remisión, especialmente en las formas de artritis no deformantes ni erosivas, así como en las formas de lupus cutáneo subagudo (Biologics 2025;19:651).

Con respecto a los aspectos farmacocinéticos e inmunogénicos, en un estudio observacional sueco se constató una amplia variabilidad individual en las concentraciones séricas del belimumab, aunque los niveles se mantuvieron estables a nivel poblacional. No se detectaron anticuerpos antifármaco y las concentraciones del fármaco se asociaban solo de forma débil con la actividad, sin que se vieran efectos adversos, lo que hace pensar a los autores que hacer determinaciones del fármaco de forma rutinaria sería de escasa utilidad (Rheumatology 2025;64:3797).

En relación con la eficacia y seguridad del Telitacicept para el tratamiento de la nefritis lúpica, se comenta un estudio en “vida real” llevado a cabo en población china (Nephrol Dial Transplant 2025;40:1775). Los resultados indican que este biológico (ver detalles del reciente ECCA en el LES, Cuadernos de Autoinmunidad 2025, año 18, n° 3: 29) supone respuesta renal y reducción de proteinuria y GCo, comparado con el tratamiento habitual, especialmente en pacientes con clase V y proteinurias muy altas.

En una reciente publicación con 29 pacientes tratados con anifrolumab, los autores concluyen que en la “vida real” el fármaco consigue una remisión mantenida a los 3 meses de iniciado el tratamiento, con una reducción significativa de la actividad en la mayoría de los pacientes. Esto les sugiere a los investigadores que en el LES el beneficio del anifrolumab se puede conseguir con independencia de los tratamientos previos o la duración de la enfermedad (Clin Exp Rheumatol 2026; 44:93).

Para los casos de LES graves o refractarios se ha evaluado la depleción intensa de células B como tratamiento en la “vida real”. En

una serie de casos de raza china, incluidos nuevos diagnósticos y casos refractarios, se consiguió el control de la enfermedad con una dosis de obinutuzumab (Front Immunol 2025; 16:1702550).

En otra publicación, relativa a farmacovigilancia tras la comercialización de la voclosporina, utilizando el sistema de registro de efectos adversos de la FDA, se identificaron problemas de tipo vascular, cutáneo y gastrointestinal, así como otros no descritos con anterioridad, tales como urgencia hipertensiva, hipertricosis e hinchazón gingival, con la advertencia de su vigilancia (Clin Exp Rheumatol 2025;44:116).

Por último, con respecto a la hidroxicloroquina, se han publicado recomendaciones de monitorización. En 1.800 pacientes, se concluyó que niveles en sangre ≥ 1.150 ng/mL, suponen riesgo de toxicidad, sin beneficio para el control de la enfermedad. Los pacientes con estadio de enfermedad renal crónica ≥ 3 tenían más riesgo de tener niveles supra terapéuticos, proponiendo la cifra de 750-1.150 ng/mL como ventana terapéutica, en especial en pacientes con deterioro de la función renal (Arthritis Rheum 2025 Dec 9. <https://doi.org/10.1002/art.70010>).

PATRONES DE TRATAMIENTO, OBJETIVOS Y RESULTADOS CLÍNICOS EN LA NEFRITIS LÚPICA ACTIVA: EVIDENCIAS DE VIDA REAL EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA TRATADA CON INMUNOSUPRESORES CONVENCIONALES

Kent J, Xu X, Ramnarain A, et al. Arthritis Res Ther 2026; 28:95.

Los autores de este reciente artículo evaluaron los patrones de tratamiento, la consecución de resulta-

dos por objetivos y los resultados obtenidos en pacientes con nefritis lúpica (NL) activa que se trataron con terapia convencional, que incluyera fármacos no biológicos, en una amplia cohorte de vida real en la región Asia-Pacífico. Se trataba de pacientes adultos, diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES), incluidos en una cohorte multinacional en los que se había diagnosticado NL activa, definida como la presencia de proteinuria $>0,5$ g/24 h o $>0,05$ g/mmol, tal y como se establece en el SLEDAI-2K, haber realizado ≥ 2 visitas con datos disponibles y no haber recibido tratamiento con fármacos no biológicos. El subgrupo de pacientes en los que se había practicado biopsia renal, confirmando el diagnóstico de NL, se determinó de forma retrospectiva. La consecución de los objetivos de tratamiento, incluidas las versiones modificadas de respuesta renal completa (mCRR) y respuesta primaria de eficacia renal (mPERR), estado de baja actividad de enfermedad del lupus (LLDAS) y remisión DORIS (REM), así como daño orgánico acumulado (SDI), se establecieron a lo largo del seguimiento tras la primera visita con proteinuria. En total se incluyeron 1.180 pacientes, seguidos durante una mediana de 2,7 [RIQ 1,0; 5,0] años, 435 (37%) de los cuales tenían realizada la biopsia renal (Class III/IV = 242 (56%)). Las respuestas mCRR, mPERR, LLDAS y REM se obtuvieron, en al menos una ocasión durante el seguimiento, en 46%, 55%, 60% y 46% de los pacientes, respectivamente. Las respuestas mCRR y mPERR eran mas frecuentes al segundo año de seguimiento, mientras que LLDAS y REM fueron aumentando de forma gradual a lo largo del tiempo. Se presentó nuevo SDI en el 11% de los pacientes al cabo de un año, aumentando al 33% al cabo de los 5 años. Los auto-

res concluyen, de los resultados de esta cohorte multinacional de pacientes con NL activa del área Asia-Pacífico, tratados con fármacos no biológicos convencionales, que la consecución de respuestas renales, baja actividad y remisión general del LES, son bajas, mientras que el daño acumulado es importante.

Comentarios

La NL es una manifestación frecuente y grave del LES y contribuye de forma importante a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Se ha descrito mayor frecuencia y gravedad de la NL en la región Asia-Pacífico (Rheumatol Immunol Res 2023; 4:157), lo que es importante a la hora de interpretar los resultados de este estudio. Por otra parte, las características socioeconómicas también son destacables, lo que también se demuestra en este mismo estudio. Los autores argumentan las dificultades de algunos de los centros participantes, en especial las relacionadas con su situación socioeconómica, para la obtención de muestras de biopsia renal en un alto número de pacientes. No obstante, dado que se había hecho un diagnóstico de LES, la lesión renal, definida como proteinuria, debería corresponder a una NL, que es lo que mayoritariamente se publica en la literatura, por lo que no consideran un problema muy importante esta situación a la hora de interpretar los resultados. Cuando comparan ambos grupos, biopsiados y no biopsiados, encuentran algunas diferencias, en especial relacionadas con la situación socioeconómica, pero aún siendo esta una limitación del estudio en la estimación los resultados y objetivos alcanzados, las cifras finales, tanto de la respuesta renal como de la baja actividad o remisión, indican la necesidad de disponer de más alternativas de tratamiento en la NL

además de los inmunosupresores convencionales disponibles en la actualidad.

MAS ALLÁ DEL GLOMÉRULO EN LA NEFRITIS LÚPICA: IMPACTO DE LA INFLAMACIÓN TÚBULO/INTERSTICIAL Y LA FIBROSIS INTERSTICIAL/ ATROFIA TUBULAR EN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Donato KO, Donato AO, Gonçalves LF, et al. Lupus 2026;35:709-721.

Este estudio se planteó evaluar el impacto pronóstico que la inflamación tubulointersticial (ITI) y la fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) suponen para la disminución de la función renal en pacientes con nefritis lúpica (NL). Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) siguiendo las normativas de las guías PRISMA y Cochrane. Se registró en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) con el código CRD420251045672. Se revisaron, en PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane, los estudios que evaluaran la asociación entre las lesiones histopatológicas tubulointersticiales en la NL y las variables resultado en la evolución del proceso. Se estimaron los riesgos relativos combinados utilizando un modelo de efectos aleatorios^A. El análisis de subgrupos, especificado “a priori”, se realizó de acuerdo con el tiempo de seguimiento y el análisis de sensibilidad incluyó “la validación cruzada dejando uno fuera” (leave-one-out cross-validation^B) y se restringió a los estudios que

^A En los modelos de efectos aleatorios, se asume que el verdadero tamaño del efecto puede variar entre los diferentes estudios incluidos, de forma que la medida del efecto (OR o el RR conjuntas) se calculan utilizando un modelo estadístico complejo que incorpora la variabilidad entre los estudios.

^B Consiste en considerar como sub-bloque de validación una única muestra, tomando el resto como sub-bloque de entrenamiento, lo que obliga a entrenar tantos modelos como número de muestras existan.

definieron $\geq 25\%$ de afectación tubulointersticial. Se realizó una metaregresión ^c para explorar fuentes de heterogeneidad a nivel de los estudios individuales. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la escala de Newcastle–Ottawa. Los análisis se realizaron en RStudio.

Se incluyeron 20 estudios retrospectivos con un total de 3.607 pacientes adultos con NL. La ITI se asoció con aumento del riesgo de disminución de la función renal (RR 2,22; IC95% 1,75–2,82), así como la FI/AT (RR 3,44; IC95% 2,70–4,38). No hubo diferencias significativas entre la ITI y la FI/AT con respecto a los resultados renales (RR 0,78; IC95% 0,59–1,03). En el análisis de subgrupos, estratificados por la duración del tratamiento, la asociación entre la ITI y el deterioro renal fue mayor en los estudios con tiempos prolongados de seguimiento (>5 años), mientras que la FI/AT confería un riesgo consistentemente elevado a través de los estratos de seguimiento. El análisis de sensibilidad, incluida la “validación dejando a uno fuera”, confirmó que los hallazgos eran robustos. La simetría del “Funnel plot” (gráfico de embudo) y la prueba de Egger ($p = 0,9074$) indicaron la ausencia de evidencia de sesgo de publicación. La metaregresión sugirió que la asociación entre la ITI y el deterioro de la función renal variaba de acuerdo con la distribución de las diferentes clases de lesiones glomerulares proliferativas, mientras que la asociación para la FI/AT no se modificaba de forma significativa con el patrón glomerular. Los autores concluyen de este MA que la FI/AT y la ITI se asocian de forma significativa con el deterioro de la función renal en la NL, lo que les sugiere un peor pronóstico, destacando la relevancia de estos hallazgos en la NL.

Comentarios

Esta RS/MA refuerza la idea de que la afectación intersticial, tanto inflamatoria como fibroatrófica supone un deterioro de la función renal en la NL, más allá de las alteraciones que pueda haber en los glomérulos y este proceso se desarrolla de forma progresiva. No obstante, queda claro de este estudio que, por una parte, dada la heterogeneidad para diagnosticar la lesión renal en los estudios incluidos, solo es posible valorar esta situación de forma genérica, sin concretar la evolución a la enfermedad renal terminal. Por otra parte, los estudios son todos retrospectivos, lo que dificulta establecer relaciones de causalidad. La variable predictora se define de forma similar en los estudios, considerando la presencia de inflamación y/o atrofia-fibrosis en más del 25% de la muestra de la biopsia renal, lo que puede definir adecuadamente esta situación patológica. En conclusión, las alteraciones intersticiales en la NL deberían ser consideradas a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes y plantear un tratamiento adecuado.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL ANIFROLUMAB Y EL BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Castellana E, Chiappetta MR. *Lupus* 2026 Jun 1:9612033261458427. doi: 10.1177/09612033261458427. Epub ahead of print. PMID: 42224076.

Este estudio corresponde a un análisis retrospectivo de farmacovigilancia que ha utilizado los datos del FDA Adverse Event Mo-

nitoring System (AEMS) desde el primero de enero de 2011 hasta finales de marzo de 2026. Los comunicados del “Individual Case Safety Reports” se extrajeron utilizando los términos de búsqueda “anifrolumab,” (ANF) “anifrolumab-Fnia” y “belimumab” (BLM). Las reacciones adversas a los fármacos (RAFs) se codificaron de acuerdo a la versión 28 MedDRA ^d. El análisis de las diferencias de proporcionalidad se llevó a cabo mediante la odds ratio (OR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%, considerando la significación estadística en una $p < 0,05$. Se registraron en total 2.124 RAFs para el ANF y 30.107 en el caso del BLM. El predominio de mujeres en el registro se observó en ambos grupos, lo que es consistente con las características epidemiológicas del LES. Se observó una fuerte asociación estadística de la infección por Herpes zoster con el tratamiento de ANF (OR=5,13; IC95%:3,97-6,62; $p < 0,0001$), lo que también se corresponde con el mecanismo de actuación frente al receptor del interferón tipo I del fármaco. El BLM se asoció con más frecuencia con eventos adversos relacionados con la administración del fármaco, incluidos pérdidas de dosis, mal uso de los instrumentos y dolor en el lugar de la infusión. No se encontraron diferencias significativas para el caso de la astenia, artralgias, cefalea, náuseas o erupción cutánea. Los autores concluyen que ANF y BLM tienen diferentes perfiles de seguridad. ANF presenta riesgo de infección por herpes zóster, lo que hace necesaria la vacunación previa al tratamiento. Por su parte, BLM muestra una mayor tendencia a la presencia de eventos adversos relacionados con la administración del fármaco y de otros eventos adversos no im-

^c La meta regresión es un metaanálisis que utiliza el análisis de regresión para combinar, comparar y sintetizar los hallazgos de múltiples estudios, ajustando por los efectos de las variables causales sobre la variable resultado. Ayuda a conciliar los resultados de estudios conflictivos o corroborar su consistencia.

^d Medical Dictionary for Regulatory Activities

portantes. Esto lleva a los autores a recomendar una selección individualizada del tratamiento con estos fármacos en los pacientes, basada en los riesgos específicos que presenten, su susceptibilidad a las infecciones y la consideración de su adherencia de cada uno de ellos.

Comentarios

ANF y BLM son dos fármacos biológicos, con diferentes dianas, aprobados para el tratamiento de pacientes con LES moderado-grave. Su eficacia se ha establecido en distintos ensayos clínicos, lo que traduce la situación en las condiciones controladas en las que se desarrolla este tipo de estudios. EL Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Monitoring System (AEMS), permite el análisis sistemático de los indicadores de seguridad en amplios segmentos poblacionales heterogéneos, lo que puede reflejar la información correspondiente al empleo de los fármacos en la vida real, incluyendo pacientes con otras comorbilidades y diferentes medicaciones concomitantes. El estudio observa más frecuencia de infección por herpes zóster en el tratamiento con ANF y reacciones en la administración en el caso del BLM. Aunque los datos de AEMS de la FDA tienen valor, existen limitaciones del sistema, como una baja tasa de registro de la información, sesgo en el registro y dificultades para establecer inferencia causal. En este sentido, se requieren, de forma complementaria, estudios y análisis soportados por bases de datos clínicas, para confirmar los resultados de estudios poblacionales como el que corresponde al estudio aquí destacado.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS AGENTES INMUNOMODULADORES EMERGENTES FRENTE A LOS TRATAMIENTOS HABITUALES EN EL LUPUS CUTÁNEO REFRACTARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Gómez Ballesta FJ, Paternina Alvarez M, Betancourt Benítez AI, et al.

Dermatol Online J 2026;32:

DOI:10.25251/52gar039

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de los agentes inmunomoduladores (AIM) en pacientes adultos con lupus eritematoso cutáneo refractario (LECR). Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) siguiendo la normativa PRISMA. Se incluyeron solo ensayos clínicos controlados que evaluaran la eficacia y seguridad de los agentes especificados en adultos con LECR, definido como persistente o recurrente a pesar del empleo adecuado de los tratamientos habituales, tales como, antipalúdicos, corticoides tópicos o sistémicos o inmunosupresores convencionales. Se revisaron las bases de datos, incluidas MEDLINE, Embase y LILACS. La variable resultado principal fueron las tasas de respuesta, determinadas mediante las medidas CLASI, BICLA y SRI-4. Como variables secundarias se incluyeron los efectos adversos, tasas de recidiva durante el seguimiento y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida con escalas tales como SF-36 y DLQI^E. El riesgo de sesgos se evaluó mediante la herramienta Cochrane RoB 2.0, adecuada para los ensayos clínicos. Los datos faltantes se resolvieron contactando con los autores de los estudios. Si no hubo respuesta, se

realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto potencial. Los sesgos se refirieron mediante inspección visual del gráfico de embudo^D y pruebas estadísticas si el número de estudios lo permitía. En el resumen de los resultados se constató que el Anifrolumab (ANF) conseguía el CLASI 50 en hasta el 63.0% de los pacientes tratados frente al 30.8% de los que recibieron el placebo y respuesta BICLA de hasta el 53.5% en los pacientes tratados frente al 25.7% en los controles con el placebo. Belimumab (BLM) mejoró la respuesta SRI-4 en 43.2% frente al 33.5% obtenido con el placebo. RSLV 132^F y el tofacitinib demostraron una eficacia parcial. También hubo mejorías en la reducción de corticoides, CVRS y perfil de efectos adversos, aunque el herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con ANF. Los autores concluyen que ANF y BLM son más eficaces, con una seguridad aceptable en LECR, lo que los avala para su inclusión en los algoritmos de tratamiento personalizados.

Comentarios

Las formas de LECR siguen siendo un problema difícil de tratar, con respuestas limitadas con los tratamientos habituales. Los AIM emergentes, incluidos ANF, BLM, RSLV-132, tofacitinib y pimecrolimus pueden tener eficacia parcial o localizada. No obstante, la heterogeneidad metodológica de los estudios limita las comparaciones directas y su baja calidad limita su generalizabilidad. Muchos estudios incluyen pacientes con lupus eritematoso sistémico, con predominio de LECR, lo que también hace difícil aplicar los resultados al lupus cutáneo aislado.

^E DLQI: Dermatology LifeQuality Index

^F RSLV-132 es una proteína de fusión compuesta de una mitad de ribonucleasa humana de longitud completa activada catalíticamente (RNasa), fusionada con el segmento amino-terminal del dominio Fc de una IgG1, con potenciales actividades como antiinflamatorio e inmunorregulador. Con su administración, la RSLV-132 cataliza la degradación de RNA extracelular circulante en la sangre y lo elimina de la circulación. Esto puede prevenir la presentación de los autoantígenos RNA al sistema inmune y reduce la inflamación. El RNA circulante que contiene autoantígenos y autoanticuerpos activa la inflamación crónica en las enfermedades autoinmunes, tales como el LES y el síndrome de Sjögren.

ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO DEL BELIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: AVANCES Y TENDENCIAS DE 2015 A 2025

Li Q, Kuang L. JMPE 2025; 2:32-39

Este estudio bibliométrico ^g analiza la investigación del papel del belimumab (BLM) en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) entre 2015 y 2025. Los autores encontraron 709 publicaciones relevantes durante la década investigada, con una tendencia anual creciente en las publicaciones y un incremento notable en 2022, lo que se correlaciona con las actualizaciones en las guías de tratamiento y un mayor interés en los agentes biológicos. USA ha contribuido con el mayor número de publicaciones (244), mientras que China ha demostrado un esfuerzo concentrado en los años más recientes. Entre las instituciones, GSK produjo el mayor número de publicaciones (83), mientras que instituciones como el Karolinska Institute fue responsable del mayor número de referencias. Se han podido identificar dos grupos de investigación principales, y los ensayos clínicos en fase III dirigidos por R. Furie, han sido la base de conocimiento en este campo. Los puntos principales de actividad se han dirigido hacia los mecanismos de implicación del BAFF, los ensayos clínicos y la enfermedad renal avanzada. Los estudios más recientes han mostrado que además de la neutralización del BAFF, el BLM modula múltiples vías, incluidas la señalización del interferón, demostrándose que existen efectos inmunorreguladores multidimensionales, así como un valor potencial en

el manejo del síndrome antifosfolípido secundario. La futura investigación se enfoca sobre el desarrollo de biomarcadores, las estrategias de terapia combinada y los mecanismos responsables de la resistencia a los fármacos, con el objetivo de aumentar la precisión del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes en el largo plazo.

Comentarios

Para los autores, aplicar métodos bibliométricos al campo dinámico y productivo del tratamiento con belimumab para el LES parece especialmente necesario y oportuno. Este estudio tiene como objetivo la detección y análisis de toda la literatura, publicada entre 2015 y 2025, sobre el efecto del BLM en el tratamiento de los pacientes con LES. Desarrolla una revisión pormenorizada y bibliométrica sobre la trayectoria evolutiva de la investigación en esta área de conocimiento. También proporciona información sobre los aspectos más interesantes que deben guiar la futura investigación en este campo.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS EN RED SOBRE LOS TRATAMIENTOS PARA LA AFECTACIÓN ARTICULAR DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Quevedo Mayorga PA, Muñoz DI, Giraldo S, et al. Reumatol Clin (Engl Ed). 2026 Apr 28:502105. doi: 10.1016/j.reuma.2026.502105.

Este estudio tiene como objetivo comparar la eficacia de los fármacos biológicos e inmunosupreso-

res en el control de las manifestaciones articulares de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Para ello, llevaron a cabo una revisión sistemática con metaanálisis en red siguiendo las indicaciones PRISMA-NMA (registro PROSPERO: CRD42024562392). Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, publicados antes de diciembre de 2023, que evaluaron tratamientos biológicos e inmunosupresores en el LES y que incluyeran información sobre la afectación articular. Las búsquedas se realizaron en MEDLINE, EMBASE, LILACS, y SCIELO, con inclusión de literatura gris (J Evid Based Med 2017;10:233). Dos revisores, de forma independiente, llevaron a cabo la selección y extracción de datos en los estudios seleccionados, evaluando el riesgo de sesgos (RS). Se aplicó un modelo de frecuencias de efectos fijos mediante *netmeta* (paquete del programa R para realizar metaanálisis en red), estimando los riesgos relativos (RR), heterogeneidad (I^2 , τ^2), y rangos de eficacia, utilizando las puntuaciones P. Se identificaron un total de 1.635 registros y cinco estudios controlados aleatorizados, que supusieron 1.476 pacientes, 93.3% de los cuales eran mujeres, con una edad media de 40 años. Las intervenciones evaluadas incluyeron, metotrexato, anifrolumab y baricitinib, comparados en todos los casos con un placebo. Tres de los estudios mostraron bajo riesgo de sesgo, mientras que los otros dos presentaban problemas para dominios específicos. El metaanálisis en red no mostró heterogeneidad individual significativa ($Q = 2,44$; $P = 0,29$) o inconsistencia entre los diseños, aunque el análisis

^g En un campo de investigación en rápida evolución, los métodos tradicionales de revisión bibliográfica, aunque capaces de ofrecer análisis cualitativos profundos, luchan por representar de forma objetiva y exhaustiva todo el panorama de la disciplina, su trayectoria evolutiva y las tendencias más actuales. La bibliometría—un campo que emplea métodos matemáticos y estadísticos para analizar cuantitativamente la literatura académica— aborda precisamente esta carencia. Al analizar características cuantitativas intrínsecas dentro de vastos conjuntos de datos literarios —como volumen de publicaciones, país, institución, autor, revista, citas y palabras clave— revela objetivamente los patrones de desarrollo de una disciplina, los puntos actuales de investigación, los modelos de colaboración y los fundamentos del conocimiento.

sis de división en nodos ^H mostro inconsistencia global. En relación con la eficacia, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos evaluados. En el análisis exploratorio de jerarquización, las puntuaciones P indicaban que el metotrexato (P=1.0), baricitinib (P=0.62) y anifrolumab (P=0.37) se dispusieron numéricamente en la parte superior de la clasificación, lo que no permite descartar la hipótesis nula de igualdad de estos tres tratamientos. En cualquier caso, los autores comentan que estas estimaciones son probabilísticas, más que inferenciales, y deben

interpretarse con precaución. El análisis de metaregresión no identificó una influencia significativa de riesgo de sesgo en los resultados (P=0.42), aunque se observó heterogeneidad residual (I² = 98,8%), lo que limita la interpretación que se puede hacer sobre la eficacia del tratamiento.

Comentarios

El tratamiento habitual, que se utiliza para controlar las manifestaciones articulares en el LES, suele aliviar el problema e incluye los antipalúdicos y pequeñas dosis de glucocorticoides y diferentes inmunosupresores, en casos refracta-

rios. Los ensayos TULIP-1, TULIP-2 y TULIP-LTE, en los que se ha evaluado el anifrolumab no han sido concluyentes. En este metaanálisis se concluye que no se pueden deducir diferencias en el efecto de los fármacos analizados. No obstante, en el análisis exploratorio de la clasificación sobre la eficacia de algunos ellos, el metotrexato, baricitinib y anifrolumab son los que alcanzan mayor puntuación sobre la eficacia, pero como los análisis desarrollados en este estudio son solo estimaciones probabilísticas, sin carácter inferencial, estos resultados deben interpretarse con precaución.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

EFICACIA DE LA COLCHICINA EN EL REUMATISMO PALINDRÓMICO: EVIDENCIA A PARTIR DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO

Rashwith Umesh, Harsha Hari, Minu Mohan et al: European Congress of Rheumatology. Londres 3-6 junio 2026. Poster 0788

Antecedentes: El Reumatismo palindrómico (RP) es una forma de artritis caracterizada por bro-

tes episódicos de dolor articular, hinchazón y eritema. La colchicina, tradicionalmente utilizada en las artritis por cristales, ha mostrado cierto potencial en el manejo del RP. Sin embargo, los datos son escasos.

Métodos: Este fue un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un centro de reumatología de tercer nivel con pacientes afectados de RP que acudieron a seguimiento reumatológico regular entre 2015 y 2022. Se incluyeron pacientes

adultos (≥18 años) diagnosticados de RP, según los criterios de González-López y en remisión con colchicina (con o sin hidroxicloroquina).

Según la práctica institucional, se intentó la reducción gradual de la dosis de colchicina tras alcanzar la remisión. Los pacientes fueron seguidos durante seis meses después de la reducción gradual. Se definió brote como ≥2 crisis al mes. Se analizaron parámetros clínicos y de laboratorio para

^H El análisis "netsplitting" (o división de nodos) es un procedimiento diagnóstico esencial dentro de los metaanálisis en red (network meta-analysis o NMA). Su objetivo principal es evaluar la consistencia del modelo, es decir, verificar si existe concordancia entre la evidencia directa y la evidencia indirecta

identificar predictores de recaída. Se realizó una regresión logística para evaluar las asociaciones.

Resultados: De entre 114 pacientes, 54 (47,4 %) sufrieron una recaída en los 6 meses posteriores a la reducción gradual de la colchicina. De ellos, el 75 % recuperó la remisión tras la reintroducción de la colchicina a la dosis eficaz previa. Los pacientes de menor edad y con una velocidad de sedimentación globular (VSG) basal elevada tuvieron mayor probabilidad de mantenerse en remisión incluso durante la reducción de la dosis. La seropositividad no influyó de manera significativa en el riesgo de recaída ni en la respuesta a la reintroducción del fármaco. La colchicina resultó eficaz tanto en el RP seropositivo como en el seronegativo.

Conclusiones: La recidiva tras la reducción gradual de la dosis de colchicina se produjo en menos de la mitad de los pacientes con Reumatismo Palindrómico (RP). La reintroducción de la remisión en el 75 % de estos pacientes al reintroducir el fármaco aporta pruebas sólidas que respaldan la eficacia de la colchicina en un subgrupo de pacientes con PR. Estos hallazgos refuerzan el papel de la colchicina como agente clave modificador de la enfermedad en la RP. Se requieren estudios prospectivos para validar estas observaciones y orientar los protocolos de reducción gradual de la dosis.

Comentarios

Reseñamos este artículo del reciente congreso europeo de reumatología por una nueva indicación de una vieja rockera de la farmacopea, con 4000 años de historia. Esta propuesta de la colchicina para el tratamiento de esa forma de artritis recurrente que es el RP ha sido útil para un grupo de pacientes. Seguiremos este trabajo para concretar indicaciones y valorar las dosis de

colchicina, dada su alta potencia antiinflamatoria y consecuentemente su presunta toxicidad.

PATRONES DIETÉTICOS SALUDABLES Y RIESGO DE ARTRITIS REUMATOIDE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Elena Joerns, Jeffrey Sparks, Cynthia Chelf et al. ACR Convergence Oct 2025 . NÚMERO DE RESUMEN: 1034

Antecedentes/Objetivo: Los patrones dietéticos saludables se asocian con numerosos beneficios para la salud, como una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, mortalidad y actividad de la artritis reumatoide (AR). Por lo tanto, nuestro objetivo fue determinar en qué medida un patrón dietético saludable se asocia con la incidencia de AR.

Métodos: Registramos esta revisión sistemática y metaanálisis en PROSPERO (CRD42025645056). Los criterios de inclusión fueron dieta validada (antiinflamatoria, mediterránea, Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión [DASH] y/o índice de alimentación saludable [HEI]); definición validada de AR; exposición dietética previa a la AR; y diseño de ensayo controlado aleatorizado, cohorte o caso-control. Buscamos en CENTRAL, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science y literatura hasta el 2/3/2025. Dos revisores examinaron de forma independiente cada referencia y extrajeron todos los datos, con acuerdo informado mediante κ de Cohen. Evaluamos el riesgo de sesgo de cada estudio utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa. Los metaanálisis combinaron odds ratios (OR) ajustados con intervalo de confianza (IC) del 95% para AR incidente utilizando modelos de efectos aleatorios. Para la heterogeneidad, realizamos análisis de subgrupos

incluyendo solo los estudios con el menor riesgo de sesgo y estratificando los resultados por tipo de patrón dietético. Evaluamos la certeza de la evidencia utilizando el sistema GRADE.

Resultados: Los dos revisores examinaron un total de 796 referencias independientes para su inclusión con una concordancia casi perfecta (κ de Cohen 0,89, IC del 95 % 0,81-0,97). Finalmente, incluimos 12 estudios de casos y controles y de cohortes que abarcan 270.121 individuos únicos en la revisión. Tres estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo, 3 moderado, 3 alto y 3 muy alto. Entre los 8 estudios independientes incluidos en el metaanálisis, un patrón dietético general saludable se asoció con un menor riesgo de AR incidente (OR 0,54, IC del 95 % 0,32-0,91, $I^2=81$ %, Figura 1A). Incluir solo los 6 estudios con el menor riesgo de sesgo también se asoció con un menor riesgo de AR (OR 0,84, IC del 95 % 0,76-0,94, $I^2=0$ %). Los patrones antiinflamatorios (OR 0,56, IC del 95 %: 0,31-0,99), mediterráneos (OR 0,88, IC del 95 %: 0,78-0,99) y HEI (OR 0,60, IC del 95 %: 0,25-1,47) mostraron estimaciones puntuales más bajas para la AR. El nivel general de certeza en estos resultados fue moderado debido a la naturaleza observacional de los estudios.

Conclusión: En estudios observacionales, una dieta saludable se asocia con un menor riesgo de desarrollar artritis reumatoide (AR). Por lo tanto, las personas con riesgo de AR deberían considerar adoptar una dieta saludable para reducir potencialmente su riesgo de padecer la enfermedad. Además, estos hallazgos respaldan la inclusión de dietas saludables en las guías de tratamiento de la AR.

Comentarios

Como en algún número anterior, reseñamos la importancia saludable de la dieta mediterránea, también para la artritis reumatoide. Trabajo de gran potencia con una N altísima.

ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESCRIPCIÓN DE SEMAGLUTIDA Y LA MEJORA DE LOS RESULTADOS ARTICULARES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Faissal Stipho, Yazin Hindosh, Jonathan Sayegh et al. ACR Convergence Oct 2025. Número de resumen: 2286

Antecedentes/Objetivo: La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune que produce disfunción inmunitaria e inflamación de las articulaciones principales, lo que conlleva molestias, dolor, rigidez y pérdida de función. La semaglutida es un agonista del GLP-1 cuya popularidad está en aumento por sus beneficios metabólicos y su capacidad para reducir la inflamación y la hinchazón. Sin embargo, el beneficio potencial del uso de semaglutida para los brotes de AR aún no se ha investigado. El objetivo de este estudio fue cuantificar esta relación evaluando el riesgo de brotes de AR en pacientes a quienes se les prescribió semaglutida.

Métodos: Se consultó la base de datos TriNetX para identificar pacientes mayores de 18 años con AR. Estos individuos se dividieron en dos subgrupos: aquellos a quienes se les prescribió semaglutida ($n=12\ 139$) y aquellos a quienes no ($n=292\ 558$). Estos grupos se emparejaron 1:1 mediante puntuación de propensión ($n=12\ 125$) por edad, sexo, etnia, IMC, diabetes mellitus, dependencia de la nicotina y trastornos del estado de ánimo. Los resultados primarios incluyeron el riesgo a 30 días, 90 días y 1 año de sinovitis, rigidez articular, inflamación articular y dolor articular dentro del primer año de la prescripción de semaglutida. Se calcularon los cocientes de riesgo (RR) entre cada cohorte y la significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados: Los pacientes con AR a quienes se les prescribió semaglutida tuvieron un riesgo significativamente menor a los 30 días de rigidez articular ($RR=0,635$, $p=0,023$), do-

lor articular ($RR=0,605$, $p < 0,001$) e inflamación articular ($RR=0,588$, $p < 0,001$), un riesgo significativamente menor a los 90 días de sinovitis ($RR=0,729$, $p=0,001$), rigidez articular ($RR=0,716$, $p=0,019$), dolor articular ($RR=0,728$, $p < 0,001$) e inflamación articular ($RR=0,704$, $p < 0,001$), y un riesgo significativamente menor a 1 año de sinovitis ($RR=0,806$, $p < 0,001$), rigidez articular ($RR=0,800$, $p=0,019$), dolor articular ($RR=0,884$, $p=0,004$) e hinchazón de las articulaciones ($RR=0,769$, $p < 0,001$).

Conclusión: Los pacientes con AR tratados con semaglutida presentaron menor riesgo de brotes de AR, como sinovitis, rigidez, inflamación y dolor articular, en comparación

con aquellos que no la recibieron. Esto podría atribuirse al mecanismo de acción de la semaglutida, que ha demostrado modular el sistema inmunitario y reducir los niveles de citocinas inflamatorias. Se recomienda realizar estudios futuros para investigar más a fondo la eficacia de la semaglutida como posible agente contra la AR.

Comentarios

Es una notable innovación el uso de este grupo de fármacos en el tratamiento de los enfermos reumáticos con sobrepeso. Pero es que, además de la descarga mecánica que supone la normalización de la masa corporal, está demostrada una acción directa antiinflamatoria.

ESCLERODERMIA



Raquel
Ríos
Fernández¹

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



Norberto
Ortego
Centeno²

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

MÁS ALLÁ DEL CRONÓMETRO: LA GRAVEDAD CAPILAROSCÓPICA COMO REFLEJO DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO EN LA ESCLERODERMIA

Rossella De Angelis, Clodoveo Ferri, Edoardo Cipolletta, et al. Rheumatology 2025; 65(1): keaf672.

Editorial: Repensando la clasificación de los patrones capilaroscópicos Clodoveo Ferri, Rossella De Angelis, and Marco Matucci-Cerinic

La videocapilaroscopia periungueal (NVC) es una herramienta esencial en el diagnóstico de la esclerosis sistémica (ES), permitiendo identificar el daño microvascular característico de la enfermedad. Tradicionalmente, los patrones capilaroscópicos ("premature", "activo" y "tardío") se han interpretado como una secuencia cronológica lineal de daño progresivo. Sin embargo, la práctica clínica muestra con frecuencia que esta progresión no es uniforme en todos los pacientes.

El estudio de De Angelis et al., basado en el registro italiano **SPRING-SIR** con **1689 pacientes**, tuvo como objetivo analizar la prevalencia y distribución de estos patrones en relación con la duración de la enfermedad y sus asociaciones clínico-serológicas.

Resultados principales. El análisis transversal reveló que el patrón "**activo**" es el más frecuente (**47.4%**), seguido del "tardío" (25.7%) y el "premature" (21.6%). El hallazgo más relevante es la **independencia cronológica** de estos patrones:

- Un **10.9% de los pacientes con menos de 2 años** de evolución ya presentaba un patrón "tardío". En este grupo temprano, dicho patrón se asoció significativamente con la aparición de la crisis renal esclerodérmica.
- Por el contrario, un **14.6% de los pacientes con más de 10 años** de enfermedad mantenía un patrón "premature", sugiriendo un fenotipo de progresión lenta e indolente.

El patrón "tardío" se correlacionó de forma consistente con la variante cutánea difusa, anticuerpos anti-topoisomerasa I, mayor afectación de órganos internos (pulmón, corazón y sistema gastrointestinal) y

una mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor y vasodilatador.

Comentarios

Los datos presentados desafían la nomenclatura actual. Como se sugiere en el editorial acompañante, los términos "premature" o "tardío" son equívocos porque implican que el daño depende exclusivamente del tiempo transcurrido. En realidad, el daño microvascular parece reflejar la **agresividad biológica intrínseca** de la enfermedad.

Por ello, se propone una **nueva clasificación binaria basada en la gravedad**:

1. **Categoría "Leve" (Low damage):** Incluiría los patrones "premature" y "activo", identificando a pacientes con menor riesgo de afectación orgánica inmediata y curso subcrónico.
2. **Categoría "Grave" (High damage):** Sustituiría al patrón "tardío", caracterizado por una pérdida capilar masiva y áreas avasculares. Su detección, especialmente en etapas tempranas, debe alertar sobre un fenotipo de alto riesgo que requiere una estrategia terapéutica agresiva y una vigilancia estrecha de complicaciones cardiopulmonares y renales.

Este cambio de enfoque permitiría que una exploración sencilla a pie de cama no solo ayude al diagnóstico, sino que se convierta en un pilar para la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento en la esclerosis sistémica.

Es decir:

- Los patrones capilaroscópicos **no son estrictamente dependientes del tiempo**; el patrón "tardío" puede aparecer al inicio y el "premature" persistir tras décadas.
 - El patrón "tardío" (o daño grave) en fases precoces es un **marcador de mal pronóstico** y riesgo de crisis renal.
 - Es necesaria una **revisión de la nomenclatura** hacia términos como "leve" y "grave" que reflejen mejor la actividad y el daño biológico real de la microcirculación.
- Personalmente, desde hace años organizo un seminario sobre capilaroscopia básica en quinto de carrera. Una de las cosas que les digo a los alumnos es que la terminología de los patrones de Cutolo es equívoca y que el término tardío implica una evolución en el tiempo que, como este artículo refleja, es poco afortunada.

La tabla que se adjunta refleja los dos patrones que se sugieren.

Category	Typical morphological alterations
Mild - low damage*	Homogeneously enlarged giant capillaries, irregular giant loops, microhaemorrhages, mildly reduced capillary density, mild disorganization of capillary architecture
Severe - high damage*	Severe to massive reduction of capillary density, avascular areas, neoangiogenesis (ramified, bushy, arborized capillaries), marked disorganization of capillary architecture, occasional residual giant capillaries, possible complete absence of a recognizable capillaroscopic pattern
Normal/nonspecific - no damage	No major alterations

*Quantitative thresholds to be established through international Delphi consensus, incorporating weighted assessment across eight fingers (excluding thumbs).

¿PUEDE AYUDAR LA HIDROXICLOROQUINA EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA?

Bal K Subedi, Naveen Gautam,
Rafal Ali. *Int J Rheum Dis* 2026
Feb;29(2):e70515.doi: 10.1111/1756-
185x.70515

Este artículo analiza una cuestión clínicamente interesante: si la hidroxicloroquina podría tener algún impacto pronóstico en pacientes con esclerosis sistémica, especialmente en términos de mortalidad y complicaciones cardiovasculares. La pregunta es pertinente, aunque la hidroxicloroquina es un fármaco de uso muy consolidado en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, su papel en la esclerosis sistémica es mucho menos claro. Además, la esclerosis sistémica es una enfermedad con elevada morbimortalidad, en la que las complicaciones cardiopulmonares —como la enfermedad pulmonar intersticial, la hipertensión pulmonar y la afectación cardíaca primaria— tienen un peso pronóstico fundamental.

Los autores realizan un estudio retrospectivo de cohortes utilizando la base de datos TriNetX, una red de historias clínicas electrónicas anonimizadas procedentes de múltiples organizaciones sanitarias, fundamentalmente de Estados Unidos. Incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de esclerosis sistémica mediante el código ICD-10 correspondiente y compararon dos grupos: pacientes que habían recibido hidroxicloroquina tras el diagnóstico de esclerosis sistémica y pacientes sin registro de tratamiento con este fármaco. Inicialmente identificaron más de 17.000 pacientes tratados con hidroxicloroquina y más de 58.000 no tratados. Tras aplicar emparejamiento por puntuación de propensión, quedaron dos cohortes comparables de 15.485 pacientes en cada grupo.

El emparejamiento intentó equilibrar variables demográficas, comorbilidades y tratamientos concomitantes. Se tuvieron en cuenta factores como edad, sexo, raza, diabetes, hipertensión, dislipemia, enfermedad renal crónica, tabaquismo, obesidad y uso de fármacos relevantes, entre ellos metotrexato, azatioprina, micofenolato, rituximab, estatinas, aspirina, corticoides e inhibidores del sistema renina-angiotensina.

El seguimiento se planteó a 5 años. Los desenlaces analizados fueron mortalidad global, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, trastornos de conducción y miocarditis. Los resultados principales son llamativos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina presentaron una menor mortalidad global que los no tratados: 9,0% frente a 12,5%, con un riesgo relativo de 0,719. La curva de Kaplan-Meier también apoya esta diferencia, con una separación progresiva de las curvas de supervivencia a favor del grupo tratado con hidroxicloroquina.

Sin embargo, el estudio también encuentra un resultado paradójico: los pacientes tratados con hidroxicloroquina tuvieron una mayor frecuencia de diagnóstico de hipertensión pulmonar durante el seguimiento: 12,9% frente a 11,5%, con un riesgo relativo de 1,124. En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, trastornos de conducción ni miocarditis.

Comentarios

La interpretación de estos hallazgos debe ser prudente. El dato de menor mortalidad es atractivo, porque sugiere un posible efecto beneficioso de la hidroxicloroquina en esclerosis sistémica. Desde un punto de vista biológico, los autores plantean que podría deberse a sus efectos inmunomoduladores,

antiinflamatorios, metabólicos o antitrombóticos. Sin embargo, el diseño observacional impide establecer causalidad. Es posible que la hidroxicloroquina no sea la causa directa de la menor mortalidad, sino un marcador de un determinado perfil de paciente. En la práctica clínica, la hidroxicloroquina puede utilizarse más en pacientes con manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas o inflamatorias menos graves, mientras que los pacientes con enfermedad sistémica más avanzada, fibrosis pulmonar importante, hipertensión pulmonar establecida o afectación orgánica severa pueden recibir otros tratamientos o no ser candidatos a hidroxicloroquina. Si esto ocurre, el grupo tratado con hidroxicloroquina podría tener mejor pronóstico de partida, aunque el emparejamiento estadístico haya intentado corregir las diferencias visibles.

El resultado sobre hipertensión pulmonar también merece una lectura crítica. El estudio identifica este desenlace mediante códigos diagnósticos, pero no puede distinguir con precisión entre hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar intersticial u otras formas de hipertensión pulmonar. Por tanto, el aumento observado de hipertensión pulmonar en el grupo tratado con hidroxicloroquina no debe interpretarse automáticamente como un efecto perjudicial directo del fármaco.

Es un trabajo con gran tamaño muestral, algo especialmente valioso en una enfermedad rara como la esclerosis sistémica. También es positivo que los autores hayan utilizado emparejamiento por puntuación de propensión y que hayan analizado desenlaces clínicamente relevantes durante un periodo amplio de seguimiento. No obstante, las limitaciones son importantes. La base de datos no proporciona información

sobre el subtipo de esclerosis sistémica —limitada o difusa—, la duración de la enfermedad, el perfil serológico, la afectación cutánea, la gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial ni otros marcadores pronósticos clave. Tampoco se dispone de información detallada sobre dosis de hidroxiclороquina, duración del tratamiento, adherencia o dosis acumulada. Además, la exposición se define simplemente como haber recibido al menos una prescripción, lo que puede mezclar pacientes con tratamientos prolongados y pacientes con exposiciones muy breves.

En conjunto, el artículo aporta una hipótesis interesante: la hidroxiclороquina podría asociarse a una mayor supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica. Sin embargo, los datos no permiten concluir que exista un efecto protector causal. La hidroxiclороquina podría estar identificando a un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, más que estar modificando directamente la supervivencia.

EFICACIA DE DIFERENTES TRATAMIENTOS EN LA VARIANTE DIFUSA DE ESCLERODERMIA

Xian Chen, Feifei Yuan, Kunkun Wang, Jianbao Yin, et al. Eur J Clin Pharmacol (2026) 82:181. doi: 10.1007/s00228-026-04112-9

La esclerosis sistémica cutánea difusa (ESd) es el fenotipo más agresivo de la enfermedad, con una rápida progresión de la fibrosis cutánea y una temprana afectación visceral que condiciona el pronóstico vital. Este trabajo es un metanálisis en red (NMA) que sintetiza la evidencia de 20 ensayos clínicos aleatorizados (1.760 pacientes) para comparar la eficacia

de 16 intervenciones farmacológicas diferentes en los dominios de piel, pulmón y calidad de vida.

Resultados principales El análisis jerarquiza los tratamientos mediante valores SUCRA (probabilidad de ser el mejor tratamiento), revelando una clara especialización según el órgano afectado:

- **Afectación cutánea (MRSS):** Las terapias dirigidas a linfocitos B lideran la eficacia. El rituximab fue la intervención más efectiva para reducir el MRSS (SMD -3.4), seguida de la **ciclofosfamida** (SMD -2.8) y el **belimumab** (SMD -1.5).
- **Función Pulmonar:**
 - Para la **FVC**, el **belimumab** (SUCRA 98%) y la **ciclofosfamida** (SUCRA 91%) mostraron los mejores resultados.
 - Para la **DLCO**, el **metotrexato** resultó ser, sorprendentemente, el más eficaz (SUCRA 78%), seguido de la ciclofosfamida y el romilkimab (fármaco biológico experimental, es decir, un medicamento desarrollado mediante biotecnología que todavía no está aprobado para uso general. Es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado (tipo IgG4) diseñado para unirse y bloquear dos moléculas del sistema inmunitario).
 - **interleucina 4 (IL 4) e interleucina 13 (IL 13) implicadas en la inflamación y procesos de fibrosis).**
- **Calidad de Vida (HAQ):** El **belimumab** y la **ciclofosfamida** fueron significativamente superiores en la mejora de la capacidad funcional de los pacientes.
- **Seguridad:** El **abatacept** destacó como la terapia con mejor perfil de seguridad (único con efecto protector frente a eventos adversos), mientras que la **inmunoglobulina intravenosa (IVIG)** mostró un riesgo significativamente elevado de efectos secundarios.

Comentarios

La principal lección clínica de este estudio es algo que los clínicos ya conocíamos: no existe un "tratamiento total" para la ESd, sino que debemos movernos hacia una **personalización basada en el órgano predominante**.

El **rituximab** se consolida como el fármaco más eficaz en ", probablemente por su capacidad de frenar la cascada profibrótica al depletar los linfocitos B. Sin embargo, como bien apunta el artículo, su respuesta puede ser variable y su coste y riesgo de infecciones no son despreciables. Por otro lado, la **ciclofosfamida** sigue demostrando por qué es un clásico: es la única terapia que aparece en el "top" de todos los dominios (piel, pulmón y calidad de vida), aunque su toxicidad a largo plazo obligue a limitar su uso.

Es decir:

- Si el problema principal del paciente es la **progresión cutánea**, el rituximab o el belimumab deberían ser nuestras primeras opciones.
- Si predomina la **afectación pulmonar**, los inmunosupresores convencionales (ciclofosfamida o metotrexato) mantienen una ventaja competitiva, aunque agentes como el **tocilizumab** también muestran beneficios en la FVC.

Personalmente, me gustaría resaltar el dato sobre la **IVIG**. A menudo la usamos como terapia de rescate pensando que es "inocua", pero este metanálisis nos recuerda que su perfil de seguridad es el más comprometido del grupo, probablemente por la viscosidad sanguínea que genera.

En conjunto, aunque la certeza de la evidencia sigue siendo baja por la falta de comparaciones directas, este trabajo nos obliga a dejar de tratar la esclerodermia como una entidad única y empezar a tratar fenotipos específicos con herramientas específicas.

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.

HOJA DE RUTA PARA LA TRANSICIÓN DE UN MANEJO EMPÍRICO A UNO DE MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA ENFERMEDAD DE SJÖGREN

Chatzis L, Palamidis DA, Dörner T. Curr Opin Immunol. 2026 Feb;98:102712. doi: 10.1016/j.coi.2025.102712. Epub 2025 Dec 23. PMID: 41435726.

La medicina de precisión ha transformado el manejo de enfermedades neoplásicas e inmunomediadas, que pasa de ser reactivo y paliativo en ocasiones a un modelo proactivo y personalizado, optimizando la selección de fármacos y mejorando potencialmente el pronóstico a largo plazo.

En la enfermedad de Sjögren (SjD, *Sjögren Disease*), se investiga para alcanzar la mayor optimización del tratamiento dirigido. La relevancia del trabajo que comentamos reside en que, a pesar de que los linfocitos B son el objetivo terapéutico obvio en la SjD, muchos ensayos clínicos han arrojado resultados inconsistentes. Los autores justifican la necesidad de entender por qué estas terapias han "fallado" y cómo la estratificación molecular por endotipos puede rescatar fármacos específicos para los pacientes adecuados.

Ensayos clínicos clásicos (como los de rituximab) se consideraron fallidos debido a diseños que in-

cluían pacientes muy heterogéneos y utilizaban escalas que no captaban bien la mejoría biológica. La medicina de precisión permitirá además la mejora en la evaluación de resultados y en el diseño de ensayos, para lo que aporta:

- Índices compuestos más sensibles: Como CRESS o STAR, que interpretan mejor la respuesta clínica junto con biomarcadores mecanísticos.
- Biomarcadores de seguimiento: El uso de puntuaciones de IFN, niveles de CXCL13 o clonotipos del BCR para monitorizar la respuesta real al tratamiento.

Una aportación principal de este artículo es el marco conceptual que vincula la biología de las vías con las terapias dirigidas. Los autores diseccionan el papel de las células B en varios niveles críticos, como la sinergia BAFF-Interferón (IFN), que permite la supervivencia de clones autorreactivos o la identificación de patrones de oligoclonocidad que permiten distinguir endotipos con alta firma de IFN que presentan arquitecturas inmunes distintas en las glándulas.

El artículo explica cómo la señalización crónica del BCR (vía BTK y NF-κB) permite a los precursores malignos evolucionar silenciosamente años antes del diagnóstico de linfoma. Frente al seguimiento clínico clásico, la medicina de precisión utiliza biomarcadores moleculares para detectar el riesgo

de linfoma de células B antes de que sea clínicamente evidente. Por ejemplo, la sobreexpresión de BTK en sangre periférica o la detección de expansiones clonales tempranas en biopsias puede permitir una intervención más agresiva en pacientes de alto riesgo. Esto eleva la importancia de los biomarcadores, como la sobreexpresión de mRNA de BTK, para identificar a esos pacientes de alto riesgo antes de la transformación.

El conocimiento de las particularidades funcionales de los LB en los distintos escalones de la patogénia de la SjD lleva a los autores a apostar por una estratificación para la selección de fármacos, según la cual se proponen terapias en función del endotipo predominante. Ello permitiera predecir quiénes tienen más probabilidades de responder a fármacos específicos. Así, los pacientes con endotipo IFN/BAFF-alto serán candidatos a bloqueadores de JAK o BAFF-R (como lanalimumab); endotipo con alta actividad BCR/T-B: candidatos a inhibidores de BTK (Remibrutinib) o antagonistas de CD40/CD40L (Dazodalibep); 3) hipergammaglobulinemia/ autoanticuerpos dominantes, candidatos a antagonistas de FcRn (Nipocalimab o Efgartigimod).

Comentarios

Basado en la revisión sistemática, la aplicación de las estrategias de medicina de precisión en la SjD en-

frenta varias limitaciones críticas que dificultan su implementación inmediata en la práctica clínica. Aunque el artículo propone subtipos basados en mecanismos moleculares (como el endotipo "IFN-alto"), estas clasificaciones se consideran todavía "prometedoras pero no validadas". Se requiere más investigación para confirmar que estos perfiles biológicos predicen realmente la respuesta a fármacos específicos en cohortes amplias. Por otro lado, varios mecanismos clave del eje de las células B aún no se comprenden totalmente:

- El papel funcional exacto de las células B doble negativas (DN) y las células B asociadas a la edad (ABC) en la patogénesis de la enfermedad Sjögren sigue estando insuficientemente investigado e "incompletamente delineado".
- Inmunometabolismo: La influencia del metabolismo (como la vía mTORC1-GLUT1) en la hiperactivación de las células B es un área descrita como "largely underexplored" (largamente inexplorada).
- En cuanto al eje IFN-BAFF, aunque se reconoce su importancia, los detalles moleculares de la vía IFN-JAK-STAT-BAFF siguen siendo poco claros.

Existe además una limitación en las herramientas actuales de medición. Los índices clínicos tradicionales no siempre reflejan los cambios mecanísticos, como hemos comentado previamente. En cuanto a la temida manifestación de linfoma en los pacientes con SjD, el proceso exacto de su generación no se comprende por completo, lo que dificulta establecer protocolos de intervención preventiva definitivos.

En conclusión, este artículo trasciende la descripción patogénica para ofrecer una guía de decisión clínica. La transición hacia un tratamiento personalizado requiere superar la brecha entre los hallazgos biológicos de laboratorio y su validación en ensayos clínicos con diseños más sofisticados y biomarcadores estandarizados. La resultante combinación de fenotipado tisular y perfiles multiómicos es el

único camino viable para que el tratamiento de los pacientes con SjD pueda ser ciertamente de precisión en un futuro no muy lejano

NUEVOS ANTICUERPOS EN LA ENFERMEDAD DE SJÖGREN

Elsaghir A, Witte T. Curr Opin Immunol 2026;99:102722. Doi: 10.1016/j.coi.2025.102722. Epub 2026 Jan 14. PMID: 41534451

Un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) son seronegativos, lo que a menudo requiere de una biopsia invasiva de glándulas salivales menores, que puede ocasionar un retraso diagnóstico. Por tanto, se hace necesario otra metodología para validar el SSp seronegativo. Aquí es donde podrían ayudar los nuevos autoanticuerpos (AutoAc). Entre los nuevos AutoAc identificados en otras enfermedades se encuentran los Ac anticentrómero, presentes en el 4-15% de pacientes con SSp, que suelen tener un inicio más tardío de la enfermedad y presentar manifestaciones como Raynaud o esclerodactilia. Ac anti-Saccharomyces cerevisiae, que se encontraron inicialmente en pacientes con Crohn; posteriormente en el 4,8% de pacientes con SSp, que fueron más propensos a tener hipocomplementemia y afectación cutánea. Pero la presencia de estos Ac se asoció con Ac anti-Ro, por lo que no es útil en seronegativos. Ac contra proteínas carbamiladas: descubiertos inicialmente en la AR. Se han asociado con marcadores de actividad de enfermedad local más grave en las glándulas salivales y con actividad inmunológica sistémica, así como enfermedad pulmonar intersticial sistémica. Proteína anti-interferón inducible-16: primero se detectó en LES, posteriormente hasta en el 29% de SSp. Ac contra el receptor de acetilcolina ganglionar: detectados como agentes causales de la ganglioneuropatía autonómica

autoinmune; actualmente se han detectado en pacientes con SSp con síntomas autonómicos prominentes. Ac contra la P-selectina: se detectan en la trombopenia autoinmune. También se encontraron niveles más altos en el SSp que asocia trombopenia. En cuanto a los nuevos AutoAc identificados mediante inmunoblotting tenemos: Ac contra la alfa-fodrina: oscilan en el SSp entre el 20-65%. Ac dirigidos contra la proteína 1 de la glándula salival, la anhidrasa carbónica 6 y la proteína secretora parotídea: se encontraron en el 54%, 54% y 18% de los pacientes, respectivamente. Pero en estudios posteriores no se observó que fueran más prevalentes que en población de control. Anti-TRIM38: su positividad se asocia con afectaciones ocular y glandular más grave. Existe una fuerte coexistencia con anti-Ro60, anti-Ro52, anti-La, FR e hipergammaglobulinemia, lo que limita su utilidad en los casos seronegativos. Un tercer grupo son los Ac identificados mediante el análisis de un suero individual con tecnología de microarrays de proteínas o bibliotecas de ADNc: Ac contra NA14: identificados en el 13.4% de SSp. Se relacionan con IP-10 elevado y factor activador de células B. El 36% de los pacientes con SSp positivos para anti-NA14 fueron negativos tanto para anti-La como para anti-Ro. Ac anti-PUF60: se ha identificado en un subconjunto de pacientes con SSp y DM, pero se asociaron con la presencia de Ac anti-Ro. Ac identificados a partir de conocimientos funcionales sobre la regulación de las glándulas: Ac contra el receptor muscarínico de acetilcolina: los de tipo M3 se han identificado en el 100% de los pacientes con SSp, incluso en los anti-Ro negativos. Demostraron una correlación positiva con las puntuaciones de tinción ocular y una correlación inversa con la función salival. Ac contra las acuaporinas: se relacionaron con un menor flujo salival en reposo. Se han mostrados prometedores como biomarcadores complementarios de SSp para el diagnóstico y predicción

de la disfunción glandular. Nuevos AutoAc identificados mediante cribados sistemáticos: Ac contra co-filina-1, alfa-enolasa, anexina A2 e inhibidor 2 de la disociación de GDP de Rho; Ac contra la proteína 12 similar a Kelch y la proteína 7 similar a Kelch y Ac contra GMNN, GRAMD1A, KLHDC8A, MAPRE1, NUP1, NUP50, POLR3H, RCAN3, RPAP3, SKIL, TCP10, ZBTB46 e ISG15: sensibilidad del 54% y especificidad del 100%. Ac contra CXCR3, CCL4, FNBP4, SNRPC y KDM6B: un pa-

nel combinado de IgG anti-FNBP4, anti-SNRPC y anti-CCL4 identificó al 30% de los pacientes con SSp seronegativos. La adición de IgG anti-M3 y antiKDM6B aumentó la sensibilidad al 46% y la especificidad al 95%.

Comentarios

La exploración de nuevos auto-Ac representa una oportunidad para superar la dificultad o retraso diagnóstico en el caso de pacientes con Ac anti-Ro negativos. Son muchos

los auto-Ac descritos, pero es importante determinar su sensibilidad y especificidad, ya sean solos o en combinación. Un enfoque basado en un panel de múltiples marcadores es la estrategia más prometedora para desarrollar una nueva prueba de diagnóstico. Algunas también son útiles de forma aislada como la IgA anti-alfa-fodrina y el anti-calpoinina-3. El objetivo será determinar un panel validado que pueda integrarse con los criterios de clasificación ya existentes.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

LA NEGATIVIZACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS DISMINUYE EL RIESGO DE RECURRENCIA TROMBÓTICA EN EL SAF, SI BIEN PERSISTE EL DILEMA SOBRE LA SUSPENSIÓN O NO DE LA ANTICOAGULACIÓN

Gaspar P, Cruz-Machado AR, Abrantes AM, et al. Rheumatology. 2026, 65 (1), keaf679. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf679>.

Los autores evaluaron el valor predictivo de la negativización de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) sobre la recurrencia trombótica en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) trombótico. Para ello, realizaron un estudio de cohorte

retrospectivo abierto que incluyó a todos los pacientes adultos con SAF trombótico, según los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2023, atendidos en un centro hospitalario hasta diciembre de 2024 (n = 116). La reevaluación de los AAF y los ajustes terapéuticos se efectuaron a criterio del médico responsable. En el seguimiento se excluyó la determinación del anticoagulante lúpico (AL), dada la dificultad de su interpretación en pacientes anticoagulados. Durante el seguimiento, los pacientes se clasificaron en dos grupos según la persistencia o negativización de los AAF anticardiolipina (aCL) y antibeta-2 GPI (aβ2GPI): 1. Aquellos con positividad persistente (79 pacientes, 68%). 2. Con negativización confirmada en dos determinaciones consecutivas separadas al menos

12 meses (37 pacientes, 32%). Se excluyeron aquellos con SAF obstructivo no trombótico, positividad aislada del AL, edad inferior a 18 años, seguimiento menor de un año o portadores asintomáticos de AAF.

De los 116 pacientes, 72% tenían un SAF primario, 78% eran mujeres, la mediana de edad fue de 52 años y el tiempo de seguimiento medio de 99 meses. Al diagnóstico, se observó triple positividad en el 40% de los pacientes. Se identificó un total de 246 eventos trombóticos (ET) acumulados (desde el diagnóstico de SAF), siendo el tromboembolismo venoso el más frecuente (52%). Durante el seguimiento, todos los pacientes recibieron terapia antitrombótica: el 93% anticoagulación (96% con antagonistas de la vitamina K -warfarina-) y el 58% antiagregantes plaquetarios.

El SAF primario se asoció con una mayor probabilidad de negativización de los AAF, mientras que la positividad del AL, de $\alpha\beta 2\text{GPI}$ (IgM/IgG) y la triple positividad al diagnóstico predijeron su ausencia. Los perfiles positivos simples (solo aCL o solo $\alpha\beta 2\text{GPI}$) se asociaron con tasas significativamente más altas de negativización de AAF.

Cuarenta y cinco pacientes (39%) experimentaron 68 eventos trombóticos en el seguimiento (4,2 eventos/100 pacientes-año), y el 42,2% dos o más episodios (máximo cuatro en dos pacientes).

En el grupo que negativizó los AAF, en 11 pacientes se produjeron 17 ET: 16 bajo tratamiento con warfarina sola o asociada a AAS, 1 solo con AAS, y 12 fueron trombosis arteriales. En el grupo con AAF persistentemente positivos, en 34 pacientes se observaron 51 recurrencias trombóticas: 29 arteriales, todos los pacientes bajo warfarina -sola o en combinación-. Considerando ambos grupos, la edad avanzada al inicio del SAF, la trombosis arterial al diagnóstico del SAF, la positividad persistente de aCL, la triple positividad y la hiperlipidemia predijeron la recurrencia.

Nueve pacientes interrumpieron la anticoagulación durante el seguimiento: seis después de la negativización de los AAF y tres a pesar de la positividad persistente. No se produjo trombosis recurrente en ninguno de ellos.

Los pacientes que negativizaron los AAF de modo persistente tuvieron una proporción similar de trombosis recurrente antes de la negativización (43% vs 27%, $p = 0,098$) y una disminución significativa en la proporción de ET tras la negativización de AAF (43% vs a 8%, $p < 0,001$). El riesgo de recurrencia disminuyó en un 88% después de la negativización de AAF (HR: 0,12, IC del 95%: 0,05–0,58). Esta asociación se mantuvo significativa después del ajuste por edad al inicio del SAF, naturaleza de la trombosis (arterial o venosa) y de la clase de SAF (primario o no) (HR: 0,19, IC del 95%: 0,06–0,63).

Los autores concluyen que el riesgo de recaída trombótica disminuye significativamente tras la negativización de los AAF, lo que pone de relieve la utilidad de la monitorización seriada de los AAF en la práctica clínica.

Comentarios

La prevalencia de la negativización de los AAF es variable en diferentes series (entre el 10% y el 60%) y en ello probablemente influye el tiempo de seguimiento y la fluctuación que puede tener la positividad de los anticuerpos en la evolución. Actualmente no existen guías clínicas que recomienden la monitorización seriada de AAF en el SAF. De igual modo, no existe uniformidad o consenso de en qué pacientes con SAF se podría suspender la anticoagulación de forma segura después de la negativización de AAF, pues los estudios (con frecuencia pequeñas cohortes retrospectivas) muestran una tasa de recurrencia muy variable en pacientes seronegativos persistentes, desde pocos casos o ninguno en pacientes en quienes se ha suspendido la anticoagulación (*Rheumatology* (Oxford). 2021;60:1313–20; *Immunol Res.* 2013;56:358–61) hasta cerca de un 50% de recurrencia trombótica en pacientes que permanecen anticoagulados (*Autoimmun Rev.* 2017;16:352–4). Por todo ello, la recomendación actual en los pacientes con SAF trombótico sigue siendo la anticoagulación permanente en ausencia de contraindicación, con la excepción de aquellos con trombosis venosa inicial provocada, en quienes la duración de la anticoagulación podría ser análoga a la recomendada en pacientes sin SAF, si bien podría prolongarse en pacientes serológico de AAF de alto riesgo o que presentes otros factores de riesgo de recurrencia (*Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296–304).

Los autores destacan que su estudio demuestra que la negativización de los AAF se asocia de modo independiente con una reducción significativa del riesgo de trombosis recurrente entre los pacientes que

siguen tratamiento antitrombótico. El seguimiento prolongado durante el cual se mantuvo la seroconversión de los AAF refuerza estos hallazgos al excluir a pacientes que podrían tener un perfil serológico fluctuante.

En esta serie, una tercera parte de los pacientes pasaron a ser seronegativos, y a partir de esta situación se observó una reducción significativa del riesgo de recurrencia trombótica, un efecto independiente de la exposición al tratamiento, la comorbilidad, la duración del seguimiento o la especificidad e isotipo de los AAF. Estos hallazgos resaltan el valor potencial de la monitorización de los AAF para clarificar tanto la estratificación del riesgo a largo plazo como la estrategia terapéutica. Este estudio no permite, sin embargo, extraer conclusiones acerca de la indicación o no de interrumpir la anticoagulación, pues solo unos pocos pacientes de la cohorte la interrumpieron tras la negativización de los AAF.

Entre los determinantes subyacentes a la negativización de la AAF se identificó el SAF primario, mientras la persistencia de los anticuerpos se observó en aquellos con positividad para el anticoagulante lúpico (AL), la $\alpha\beta 2$ -glicoproteína I ($\alpha\beta 2\text{GPI}$) y la triple positividad al diagnóstico.

En definitiva, este estudio subraya que la negativización prolongada de los AAF en pacientes que permanecen anticoagulados se asocia a una significativa reducción de la recurrencia trombótica en los pacientes con SAF. Sin embargo, no permite inferir conclusiones acerca de la conveniencia o no de suspender o de modificar el tratamiento anticoagulante.

Las principales limitaciones del estudio serían su carácter unicéntrico y retrospectivo; la ausencia de un protocolo para el seguimiento y de criterios homogéneos de tratamiento; y, finalmente, se incluyeron solamente los pacientes seronegativos para aCL y $\alpha\beta 2\text{GPI}$, lo que pudo haber excluido un subgrupo relevante de alto riesgo como son

aquellos pacientes con positividad del anticoagulante lúpico.

Para concluir, a partir de un artículo de revisión, se señalan algunos consejos prácticos y reflexiones a la hora de considerar la suspensión de la anticoagulación tras la negativización de los AAF (Autoimmun Rev. 2024. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103427. Cuadrado MJ et al. Can anticoagulation be withdrawn in APS patients after aPL negativization?):

1. Duración de la seroconversión de los AAF. Si la negativización de los anticuerpos se mantiene durante un periodo prolongado (por ejemplo, más de 12-18 meses), ello puede sugerir un menor riesgo de recaída trombótica, sin que ello deba considerarse un indicador fiable o absoluto para la suspensión de la anticoagulación.
2. Historia clínica. Si el paciente ha experimentado múltiples episodios trombóticos previos, especialmente si han sido graves o en localizaciones atípicas (por ejemplo, en una extremidad superior), la decisión de suspender la terapia anticoagulante puede no ser aconsejable. También debe considerarse la presencia o no de factores de riesgo transitorios (por ejemplo, consumo de estrógenos, cirugía) en el momento del evento, que podría aconsejar la suspensión de la anticoagulación en el caso de trombosis venosa de localización típica (extremidad inferior) en presencia de al menos un factor predisponente.
3. AAF no clasificatorios (por ejemplo, antifosfatidilserina/protrombina y otros -J Rheumatol. 2017. doi: 10.3899/jrheum.170044-). Su determinación en pacientes que han negativizado los AAF clásicos puede (o debe) aportar información adicional para evaluar el riesgo trombótico en pacientes con SAF. La no inclusión de nuevos autoanticuerpos en los criterios de clasificación ACR/EULAR 2023 sigue poniendo en evidencia la existencia de un número

indeterminado de pacientes con SAF seronegativo con riesgo de recurrencia trombótica.

4. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Contribuyen de un modo significativo a la trombosis en el SAF. En la cohorte que hemos comentado, la hiperlipidemia aumentó el riesgo de recurrencia, lo que subraya la necesidad de un manejo estricto de los factores de riesgo coexistentes, particularmente en pacientes que han presentado trombosis arterial.
5. Preferencias y valores del paciente. Ante la ausencia de guías o consensos, la decisión de suspender la terapia anticoagulante en pacientes con SAF que negativizan de modo persistente los AAF debería analizarse de forma individual. La eventual suspensión de la anticoagulación debería seguirse de una estrecha supervisión del paciente para valorar el riesgo trombótico durante la evolución y asegurar la persistencia de la negativización serológica a lo largo del tiempo.

TROMBOCITOPENIA Y ANTICOAGULACIÓN INADECUADA ENTRE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA TROMBÓTICA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Karandyszowska N, Faustini F, Alagüdüz H, et al. TH Open. 2025;9:a26469016. doi: <https://doi.org/10.1055/a-2646-9016>.

Este estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) seguidos entre 2014 y 2020 tuvo como objetivo analizar los factores de riesgo de trombosis recurrente en el SAF. Se incluyeron 250 pacientes con SAF con un seguimiento medio de 5 años. La mediana de edad fue de 44,5 (35-59) años, con predomi-

nio de mujeres (68%). En 96 (38%) pacientes el SAF era secundario, generalmente asociado a LES. La tromboembolia venosa (TEV) fue la manifestación más común del SAF, en 151 (60%) pacientes, seguida de la tromboembolia arterial (TEA) en 89 pacientes (36%).

Se produjeron 49 nuevos episodios trombóticos (ET) -recaída o recurrencia- en 36 (14%) pacientes, con una incidencia estimada de 3,7 por 100 personas-año (IC del 95%: 2,5-5,0). El tiempo medio hasta la primera recaída trombótica fue de 2,1 años (IC del 95%: 1,42-2,75) y la mediana de edad de 45,5 (37-64) años.

La duración del diagnóstico de SAF y la asociación con LES no tuvieron efecto sobre el riesgo de recurrencia. En los 36 pacientes con recaída trombótica, el perfil de AAF más común fue la triple positividad, presente en 24 (67%) pacientes, seguida de la doble positividad en 8 (22%) y de la presencia aislada de anticoagulante lúpico en 4 (11%). Los pacientes con triple positividad mostraron un mayor riesgo de recaída en comparación con la suma de pacientes con positividad simple y doble (HR: 1,6; IC del 95%: 0,72-3,57).

De los 20 pacientes (8%) con trombocitopenia (recuento de plaquetas < 130 10⁹/L) al inicio del estudio, 5 presentaron recaída de la trombosis durante el seguimiento (HR: 2,46, IC del 95%: 1,03-5,88; riesgo ajustado por sexo y edad).

La hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo se distribuyeron de forma similar entre pacientes con y sin recaída trombótica. La diabetes se asoció significativamente con el número de episodios trombóticos, con un riesgo 2,76 veces mayor (IC del 95%: 1,05-6,01) en comparación con las personas sin diabetes, tras ajustar por el tiempo de seguimiento.

Se observó una proporción significativamente mayor de enfermedad renal crónica (ERC, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 60 mL/min/1,73 m²) en los pacientes cuya trombosis recurrió (33% vs

15%), de modo que los pacientes con ERC presentaron un riesgo de recaída 2,55 veces superior (IC del 95%: 1,01-6,26; los ajustes incluyeron edad, sexo y LES) en relación con los que presentaban una función renal normal.

La mediana de la puntuación global ajustada del SAF o aGAPSS (adjusted Global APS Score) (HTA, 1 punto; dislipemia, 3; anticuerpos anti- β 2-GP1 (IgM o IgG) o anticoagulante lúpico, 4 puntos; anticuerpos anticardiolipinas (aCL) (IgM o IgG), 5 puntos) al inicio fue de 13 puntos para toda la cohorte. Por cada punto de incremento en el sistema de puntuación aGAPSS, el riesgo de trombosis aumentó en un 10% (HR: 1,10, IC del 95%: 1,01–1,19).

Diez de los 36 pacientes que experimentaron trombosis recurrente sufrieron entre dos y tres episodios durante el período de estudio. Siete (14%) ET (cinco TEA y dos TEV) ocurrieron en pacientes sin tratamiento antitrombótico. Cuatro pacientes presentaron ET mientras recibían anticoagulantes orales directos (ACOD), tres recibían warfarina con un índice internacional normalizado (INR) subóptimo y dos pacientes dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Además, dos pacientes sufrieron TEA mientras recibían antiagregantes plaquetarios. El único paciente que experimentó síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) como evento recurrente estaba recibiendo únicamente un inhibidor plaquetario. En total, se identificaron 11 (23%) ET bajo tratamiento antitrombótico inadecuado según las recomendaciones EULAR 2019. Ocho recaídas trombóticas ocurrieron en pacientes tratados con warfarina con INR terapéutico adecuado o con HBPM en dosis anticoagulante.

Durante el período de seguimiento se registraron 10 exitus, con una tasa de mortalidad estimada de 0,75 por cada 100 personas-año (IC del 95%: 0,4–1,4), lo que representa una mortalidad acumulada de aproximadamente el 4%. La principal causa de muerte fue infección bacteriana con sepsis, en tres

pacientes; dos pacientes fallecieron por una neoplasia; y en los cuatro pacientes el exitus se debió a edema pulmonar cardiogénico, disección carotídea, infarto de miocardio e insuficiencia respiratoria por neumonía COVID-19. En un paciente, no se pudo determinar la causa de muerte. Entre los pacientes fallecidos se observó un número similar de pacientes con SAF primario y secundario.

Comentarios

En este estudio la recaída trombótica tuvo lugar en una baja proporción de pacientes, similar a la descrita en cohortes internacionales (Ann Rheum Dis. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838), en torno a un 15%. La edad, el sexo, la duración del SAF o el hecho de ser o no primario no influyeron en el riesgo de trombosis. Por el contrario, la trombocitopenia, un índice aGAPSS elevado, la enfermedad renal crónica y, de modo particular, la anticoagulación en rango infraterapéutico aumentaron el riesgo de recaída trombótica.

Los autores especulan con el hecho de que la clasificación de SAF vigente (2023) pueda permitir identificar de un modo más sensible a los pacientes en riesgo, al incluir como criterios la trombocitopenia, las manifestaciones asociadas a microangiopatía y la enfermedad cardíaca valvular.

Los autores confirmaron que el perfil serológico de alto riesgo con triple positividad se asoció con un mayor riesgo de recurrencia tromboembólica, mientras que entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales solo la diabetes mellitus mostró una asociación significativa. Sin embargo, la hipertensión y la hiperlipidemia se incluyen en sistema de puntuación de riesgo vascular aGAPSS (adjusted Global APS Score), y por cada punto adicional en este índice el riesgo de trombosis aumentó un 10%. Ello respalda la hipótesis del "second hit" en el desarrollo de trombosis en el SAF, donde la presencia de AAF es necesaria, pero también se

requieren otros factores, como son los de riesgo cardiovascular tradicionales, para desplazar el equilibrio hemostático hacia un estado procoagulante.

Los mecanismos que conducen a la trombocitopenia inducida por AAF son complejos. La activación y el consumo de plaquetas se estima que son debidos a la interacción de inmunocomplejos con receptores de la membrana plaquetaria o por la acción de los anticuerpos dirigidos frente a glicoproteínas (GPIIb/IIIa) en la membrana celular de las plaquetas. La prevalencia de trombocitopenia en el SAF en este estudio fue inferior al 10% y es un hecho llamativo que su presencia se ha descrito asociada a un mayor riesgo trombótico, particularmente arterial, que hemorrágico. Se especula acerca de que la activación continua de bajo grado de las plaquetas por los mecanismos fisiopatológicos que acabamos de comentar pueda conducir a un aumento de la agregación plaquetaria, lo que finalmente provocaría la formación de trombos ricos en plaquetas y el desarrollo de trombocitopenia por consumo.

El deterioro de la función renal puede ser relevante para predecir el riesgo de trombosis recurrente, ya que podría indicar una enfermedad SAF más activa y/o grave. Se ha descrito afectación renal en el SAF en el 10% al 40% de los pacientes. En el estudio que estamos comentando, la enfermedad renal crónica (ERC) aumentó la probabilidad de recurrencia de la trombosis incluso después de ajustar por LES. De los pacientes con ERC, el 48% tenía LES, mientras que el resto de los pacientes tenían un SAF primario. Los autores comentan estudios previos en los que observaron que los hallazgos histopatológicos compatibles con microangiopatía trombótica asociada con AAF son frecuentes entre los pacientes con LES con afectación renal, estando presentes en alrededor del 15% de estos.

Finalmente, en una cuarta parte de los pacientes con recaída trombótica se identificó como causa

probable la inadecuación del tratamiento anticoagulante, incluyendo pacientes tratados con anticoagulantes orales directos (ACOD), insuficiente adherencia a la warfarina o rangos de INR infraterapéuticos, tratamiento exclusivo con antiagregantes plaquetarios, cambio reciente de warfarina a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o ausencia de tratamiento. Estos resultados subrayan la importancia de una anticoagulación adecuada y su estrecha monitorización de modo que permita mantener valores de INR en rango estables.

LOS PACIENTES CON PSORIASIS PRESENTAN UN RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR UN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Wang Q, Cui R, Du Y, et al. *Front. Immunol.* 2025, 16:1620768. doi: 10.3389/fimmu.2025.1620768.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea mediada por células y moléculas tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo. La patogénesis de la psoriasis es compleja, incluyendo la respuesta inmune, susceptibilidad genética y factores ambientales. Los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades crónicas, como artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Además, se ha establecido una relación entre la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR), lo que podría indicar que estas enfermedades podrían compartir vías fisiopatológicas.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se asocia a LES y otras enfermedades autoinmunes sistémicas, y los autores de este estudio plantearon

si podría existir un mayor riesgo del desarrollo de SAF en pacientes con psoriasis. Para ello se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando datos clínicos en tiempo real de pacientes incluidos en las denominadas redes colaborativas TriNetX de EE. UU. (2002–2022), con pacientes con o sin psoriasis, que se emparejaron a través del estadístico Propensity Score (1:1) para equilibrar variables demográficas, comorbilidad y uso de medicación. Tras el emparejamiento, cada cohorte incluyó 288.678 sujetos (con psoriasis y controles). La identificación de los casos de SAF se basó en el sistema de codificación ICD-10-CM.

Los pacientes con psoriasis mostraron una incidencia significativamente mayor de SAF (1.349 casos frente a 673 en controles; HR: 1,71, IC 95%: 1,56–1,88), siendo el riesgo superior en aquellos con artritis psoriásica (HR: 1,91, IC 95%: 1,58–2,31).

Los factores de riesgo del desarrollo de SAF en pacientes con psoriasis fueron la edad ≥ 65 años (HR: 1,66, IC 95%: 1,42–1,94), ser mujer (HR: 1,82, IC 95%: 1,62–2,04), personas negras o afroamericanas (HR: 2,60, IC 95%: 1,73–3,91), con hipertensión arterial (HR: 1,79, IC 95%: 1,55–2,06), enfermedad coronaria (HR: 1,74, IC 95%: 1,37–2,20), enfermedad cerebrovascular (HR: 1,86, IC 95%: 1,44–2,41), diabetes mellitus (HR: 2,11, IC 95%: 1,72–2,57), dislipemia (HR: 1,66, IC 95%: 1,41–1,94) o tabaquismo (HR: 2,39, IC 95%: 1,90–2,98), y otros factores como enfermedad hepática (HR: 1,43, IC 95%: 1,09–1,88) o síndrome depresivo (HR: 1,77, IC 95%: 1,47–2,13).

Comentarios

Los autores señalan que se trata del primer estudio que evalúa y concluye acerca de un mayor riesgo de SAF en pacientes con psoriasis. Estudios previos han señalado la asociación de psoriasis y riesgo de LES, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, enfermedad celíaca, arteritis

de células gigantes y anemia hemolítica.

En el desarrollo de psoriasis están implicados el sistema inmune innato y el adaptativo. En estos pacientes se observa una infiltración de células dendríticas y células T CD4+ en la dermis papilar y células T CD8+ en la epidermis. Las células T CD4+ y CD8+ producen IL-17 en lesiones de psoriasis. Además, aumentan la producción de interferón (INF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1b (IL-1b), IL-22 e IL-23. En los pacientes con SAF, los anticuerpos antibeta-2 glicoproteína I son capaces de activar monocitos que expresan factor tisular y citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1b.

Existen otros mecanismos inmunes que se observan tanto en la psoriasis como en el SAF. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se observan en el torrente sanguíneo de pacientes con SAF y pueden favorecer el desarrollo de trombosis; y también se han observado NETs en la epidermis de pacientes con psoriasis.

Por otro lado, la activación del complemento (C3a y C5a) está bien establecida en el SAF, con un papel primordial en los procesos de inflamación endotelial y trombosis placentaria. La activación de los componentes del sistema del complemento C3a y C5a también se ha observado en las lesiones psoriásicas. Otros elementos inmunitarios comunes entre psoriasis y SAF son la activación de células endoteliales y la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Este estudio pone de manifiesto que existen determinadas poblaciones o factores de riesgo de SAF en pacientes psoriásicos. Algunos de estos factores actuarían como promotores de las complicaciones trombóticas del SAF, como son la edad avanzada, HTA, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo; y en otros casos se corresponderían con las propias manifestaciones trombóticas del síndrome: enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular.

Limitaciones del estudio señaladas por los autores serían la ausencia de información del seguimiento clínico en la plataforma TriNetX; el sesgo de confusión asociado a los estudios retrospectivos, que trató no obstante de salvarse mediante el emparejamiento Propensity Score; no poder analizarse las manifestaciones

clínicas específicas relacionadas con los fenotipos de SAF (trombótico, obstétrico) ni los perfiles de anticuerpos antifosfolípidos; y, finalmente, la identificación del SAF se basó en un sistema de codificación (ICD-10-CM) por médicos codificadores, que podría llevar a una sobreestimación o infraestimación de los casos de SAF.

Los autores concluyen que los resultados de esta cohorte retrospectiva a gran escala permiten establecer una asociación entre la psoriasis (y de modo particular de la artritis psoriásica) y el síndrome antifosfolípido, por lo que sugieren la necesidad implementar estrategias personalizadas de cribado del SAF en pacientes con psoriasis.

VASCULITIS



José Luis
Callejas
Rubio



Manuela
Moreno
Higuera

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

BIENVENIDA A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL MUNDO DE LAS VASCULITIS. ¿SOBRAREMOS MÉDICOS A MEDIO PLAZO?

Luo D, Guo Y, Li B, He J, Shan C, Gu A, et al. Weakly-supervised deep learning on pathological whole-slide images for cutaneous vasculitis and its mimickers: a high-performance diagnostic support tool. *Sci Rep.* 2026. doi: 10.1038/s41598-026-56421-9.

Panagiotopoulos KN, Tsiknakis N, Zaridis DI, Tzioufas AG, Fotiadis DI, Goules AV. Artificial intelligence for biopsies and imaging modalities in systemic autoimmune rheumatic diseases: an instructive narrative review. *Autoimmun Rev.* 2025;24(12):103916. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103916.

Bourgade R, Elhannani M, Loussouarn D, Guédon A, Péteri R, Allix-Béguec C, et al. Deep learning for giant cell arteritis diagnosis on temporal artery biopsy. *Comput Biol Med.* 2025;196(PtA):110707. doi:10.1016/j.compbiomed.2025.

Hemos seleccionado estos tres artículos publicados en los últimos 6 meses sobre el papel de la inteligencia artificial (IA) para mejorar el diagnóstico y la caracterización de las vasculitis mediante el análisis automatizado de biopsias e imágenes médicas. Su aplicación resulta especialmente atractiva en estas enfermedades debido a la complejidad diagnóstica, la variabilidad interobservador y la necesidad de integrar grandes cantidades de información histológica y radiológica.

En una revisión reciente sobre el uso de la IA en las enfermedades autoinmunes sistémicas, los algoritmos de *machine learning* y *deep learning* pudieron analizar de forma objetiva los datos procedentes de biopsias, ecografía, resonancia magnética, tomografía computerizada y PET-TC, con el potencial de mejorar la precisión diagnóstica, cuantificar la actividad inflamatoria y favorecer una aproximación más personalizada al paciente. Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo li-

mitada en comparación con otras enfermedades, como la nefritis lúpica o la enfermedad pulmonar intersticial.

En el estudio “*Weakly-supervised deep learning on pathological whole-slide images for cutaneous vasculitis and its mimickers*”, los autores desarrollaron un modelo de aprendizaje profundo capaz de analizar biopsias cutáneas digitalizadas completas (*whole-slide images*) y diferenciar con alta precisión las vasculitis cutáneas de otras dermatosis inflamatorias que pueden simularlas. Utilizando un enfoque de aprendizaje débilmente supervisado, el sistema identificó automáticamente hallazgos histológicos clásicos como la leucocitoclasia, la necrosis fibrinoide y el daño vascular, demostrando que la IA puede reconocer patrones diagnósticos relevantes sin necesidad de una anotación exhaustiva de las imágenes por parte de expertos.

De forma similar, el estudio “*Deep learning for giant cell arteritis diagnosis on temporal artery biopsy*” evaluó el uso de redes neu-

ronales profundas para el análisis de biopsias de arteria temporal en pacientes con arteritis de células gigantes. El algoritmo mostró una elevada capacidad para distinguir biopsias positivas y negativas, alcanzando una precisión comparable a la de patólogos expertos. Además, mediante mapas de calor, fue capaz de localizar automáticamente las áreas inflamatorias más relevantes, incluyendo infiltrados transmurales, hiperplasia de la íntima y zonas compatibles con destrucción de la pared arterial. Esta capacidad de visualización favorece su potencial integración en la práctica clínica.

Comentarios

Los resultados de estos estudios sugieren que la IA puede ser una herramienta de apoyo diagnóstico capaz de reducir la variabilidad entre observadores, acelerar el análisis de muestras histológicas y mejorar la detección de lesiones precoces. No obstante, su papel actual debe considerarse complementario al de los médicos expertos, o eso esperamos, porque podríamos pasar a aumentar las listas del paro.

RITUXIMAB VS. CICLOFOSFAMIDA EN LA GEPA. ¿Y LOS ANTI-IL5 PA' CUANDO EN LOS FENOTIPOS EOSINOFÍLICOS?

Terrier B, Pugnet G, de Moreuil C, et al. *Ann Intern Med.* 2025;178(9):1249-57.

Aunque rituximab (RTX) se ha convertido en el tratamiento estándar de la granulomatosis con poliangeítis y de la poliangeítis microscópica, su papel en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) no está tan bien determinado, debido a la ausencia de ensayos aleatorizados.

Ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico y, doble ciego diseñado específicamente para evaluar

si RTX es superior a la estrategia convencional para inducir remisión en pacientes con GEPA de nuevo diagnóstico o en recaída, con actividad clínica definida por un BVAS ≥ 3 . Los pacientes fueron asignados en proporción 1:1 a recibir RTX (1 g intravenoso en días 1 y 15 con glucocorticoides con pauta descendente) vs glucocorticoides solos en enfermedad no grave o glucocorticoides con ciclofosfamida en enfermedad grave según el Five Factor Score (FFS).

Se aleatorizaron 105 pacientes, 52 a RTX y 53 a tratamiento convencional. La edad media fue de 58 años y el 52% fueron mujeres, siendo 74 pacientes (70%) enfermos de novo, 44% ANCA positivos y 63 pacientes (60%) tenían un FFS=0.

El objetivo primario fue alcanzar la remisión a los 180 días definida como un BVAS=0 con una dosis de prednisona $\leq 7,5$ mg/día. Como objetivos secundarios se incluyeron la duración de la remisión, la dosis diaria de glucocorticoides y la seguridad.

En el grupo con RTX 33 (63,5%) alcanzaron la remisión comparado con 32 (60,4%) en el grupo control, no observándose diferencias significativas tampoco a los 360 días. La duración media de la remisión fue $48,5 \pm 6,51$ semanas en el grupo RTX y $49,1 \pm 7,42$ semanas en el control, sin observarse diferencias significativas. Las recaídas y las recaídas mayores fueron igualmente similares entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre la dosis media de corticoides ni en los efectos adversos.

Los autores concluyen que RTX no fue superior al tratamiento convencional para inducir la remisión en pacientes con GEPA con las limitaciones de que el número de pacientes con enfermedad grave fue relativamente bajo, incluyendo pacientes tanto incidentes como en recaída y no tenía potencia suficiente para evaluar de forma robusta subgrupos ANCA positivos frente a negativos.

Comentarios

Aparte de lo esperado y conocido como que la reaparición de los ANCA PR-3 son el principal factor de riesgo de recidiva, nos ha parecido muy interesante el resultado de que la valoración global de la situación clínica del paciente durante la fase de inducción se asocie con el riesgo de recidiva. Tenemos que escuchar más a nuestros pacientes aún.

FRACASO ABSOLUTO DE ABATACEPT EN LA GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GPA)

Langford CA, Khalidi N, Springer J, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(12):1739-48.

Abatacept es una proteína de fusión CTLA-4-Ig que inhibe la coestimulación de los linfocitos T. Su uso en GPA se fundamentó en evidencias experimentales que sugieren un papel relevante de los linfocitos T CD4+ en la patogenia de la enfermedad. Un estudio abierto previo había obtenido resultados muy prometedores, con remisión en el 80%.

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes fueron asignados en proporción 1:1 a recibir abatacept 125 mg subcutáneo semanal vs placebo, juntos con 30 mg/día de prednisona con reducción progresiva hasta suspensión completa en la semana 12. Los pacientes que ya utilizaban metotrexato, azatioprina, micofenolato o leflunomida continuaron dichos tratamientos sin modificaciones.

El objetivo de este ensayo fue evaluar si abatacept es superior al placebo para el tratamiento de pacientes con GPA recidivantes no grave, definida como la aparición o reaparición de actividad que no suponía una amenaza inmediata para la vida ni para un órgano vital, y que podía tratarse sin necesidad de terapias de inducción

intensivas (como ciclofosfamida o rituximab), como glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia alveolar o afectación pulmonar grave, masa retroorbitaria o afectación ocular con riesgo de pérdida visual, compresión medular o afectación neurológica que comprometiera la función o cualquier manifestación que pusiera en peligro la vida o la función de un órgano mayor.

El criterio principal de valoración fue el fracaso terapéutico, definido como recaída, progresión de la actividad de la enfermedad o ausencia de remisión ($BVAS/WG \leq 1$) a los 6 meses de seguimiento.

El fracaso terapéutico ocurrió en 22/34 pacientes (64,7%) tratados con abatacept y en 23/31 pacientes (74,2%) tratados con placebo, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,853$). No se observaron tampoco diferencias significativas en la tasa de remisión completa ($BVAS/WG=0$) con 22 pacientes del grupo abatacept vs 20 en el grupo placebo, ni en la mediana de tiempo hasta la remisión, que fue idéntica en ambos grupos (91 días) ni en las recaídas graves (3 pacientes vs 5), ni en la calidad de vida medida por SF-36, PROMIS y RAPID3.

Las principales limitaciones del estudio son el reducido tamaño muestral, la inclusión exclusiva de pacientes con formas recidivantes no graves, lo que limita la generalización de los resultados a formas graves o de nuevo diagnóstico, y la utilización concomitante de distintos inmunosupresores de mantenimiento y de glucocorticoides en ambos grupos, lo que pudiera disminuir la capacidad para detectar un efecto incremental del abatacept.

Comentarios

Entristecidos por un nuevo fracaso en un ensayo clínico en un fármaco con resultados preliminares muy prometedores.

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.

HACIA RESULTADOS ÓPTIMOS EN EL TRATAMIENTO EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE APARICIÓN POLIARTICULAR

Mayer AS, Kimura Y. Paediatr Drugs.
2026 Mar;28(2):103-110.

El artículo ofrece una revisión actualizada y clínicamente relevante sobre el cambio de paradigma en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular de inicio reciente. Esta forma representa aproximadamente un tercio de los casos de AIJ y presenta una menor probabilidad de alcanzar la remisión que las formas oligoarticulares persistentes.

El eje central de la revisión es la comparación entre la estrategia clásica de tratamiento escalonado (*step-up*), basada en iniciar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csDMARD), fundamentalmente metotrexato, reservando la escalada terapéutica para los pacientes con respuesta insuficiente, y las estrategias que plantean la introducción precoz de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos o sintéticos dirigidos (b/tsDMARD), solos o en combinación con metotrexato. Los autores sostienen que existe una "ventana de oportunidad" en las

fases iniciales de la enfermedad, durante la cual un tratamiento precoz con terapias avanzadas podría facilitar una consecución más rápida de la enfermedad clínicamente inactiva (CID) y mejorar el pronóstico a largo plazo.

Esta hipótesis se apoya en los principales estudios publicados en los últimos años (ACUTE-JIA, TREAT-JIA, STOP-JIA y UCAN CAN-DU), que muestran de forma bastante consistente un mejor control de la enfermedad cuando se introducen precozmente los tratamientos avanzados. En este sentido, resulta especialmente interesante el seguimiento del estudio TREAT-JIA, cuyo análisis sugiere que cada mes de adelanto en el inicio de una terapia

intensiva incrementa significativamente la probabilidad de alcanzar la CID, reforzando el concepto de intervención temprana.

Sin embargo, en la práctica clínica diaria, el principal interrogante continúa siendo el riesgo de sobretratamiento. Los ensayos clínicos muestran que alrededor del 25% de los pacientes alcanzan la CID y aproximadamente la mitad experimentan una mejoría clínica significativa con metotrexato en monoterapia. Por tanto, una estrategia universal de introducción precoz de biológicos supondría exponer innecesariamente a una proporción relevante de niños a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, posibles efectos adversos a largo plazo y un incremento considerable del coste sanitario.

Precisamente, el artículo identifica como principal limitación la ausencia de herramientas fiables de estratificación pronóstica. Aunque existen factores asociados a peor evolución, como la positividad del factor reumatoide, la afectación de caderas o muñecas o la presencia de daño radiográfico inicial, su capacidad para predecir la evolución individual sigue siendo limitada. En este contexto, el desarrollo y validación de modelos predictivos basados en biomarcadores e inteligencia artificial constituye probablemente una de las principales prioridades de investigación, ya que permitiría avanzar hacia una medicina de precisión y seleccionar mejor a los pacientes candidatos a un tratamiento intensivo desde el inicio. Mientras estas herramientas no estén disponibles, los autores consideran que el beneficio potencial de prevenir daño articular irreversible puede justificar el riesgo de sobretratar a algunos pacientes.

El artículo también aborda la estrategia Treat to Target (TTT) y propone un planteamiento que resulta razonable desde el punto de vista clínico: utilizar un bDMARD como terapia de inducción para alcanzar rápidamente la CID y, una vez conseguido este objetivo, mantener un

seguimiento estrecho con ajustes terapéuticos dirigidos a conservar la remisión.

Comentarios

En conjunto, se trata de una revisión muy útil porque sintetiza de forma crítica la evidencia disponible y refleja hacia dónde parece dirigirse el manejo de la AIJ poliarticular. No obstante, también pone de manifiesto que todavía no disponemos de herramientas capaces de identificar con precisión qué pacientes necesitan realmente un tratamiento biológico desde el inicio. Hasta que dispongamos de modelos pronósticos validados, la decisión deberá individualizarse, teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, los factores de mal pronóstico, el riesgo de daño estructural y las preferencias de cada familia.

PREDICTORES CLÍNICOS DE RECAÍDA Y FENOTIPO DE ENFERMEDAD GRAVE EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL NO SISTÉMICA

Sarisoy D, Aydın F, Taş Ö, E, et al. Eur J Pediatr. 2026 Mar 24;185(4):205. doi: 10.1007/s00431-026-06842-5.

El manejo a largo plazo de la artritis idiopática juvenil (AIJ) continúa siendo uno de los principales retos de la reumatología pediátrica: identificar qué pacientes recaerán tras alcanzar la remisión y, sobre todo, cuáles desarrollarán una enfermedad persistente que requiera tratamientos cada vez más intensivos. Este trabajo aborda esta cuestión mediante un análisis observacional retrospectivo cuyo objetivo es identificar predictores clínicos, demográficos y analíticos tanto de recaída como de un curso evolutivo más grave en pacientes con AIJ no sistémica.

En una cohorte de 142 pacientes, los autores observaron que el 51,4% presentó al menos una

recaída tras alcanzar la remisión, con o sin tratamiento, una cifra muy similar a la comunicada en otras cohortes internacionales como ReACCh-Out. El análisis multivariante identificó como predictores independientes de recaída una mayor duración de la enfermedad, un mayor número de articulaciones afectadas en el momento del diagnóstico y la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF). Por el contrario, el subtipo oligoarticular se asoció a un menor riesgo de recaída.

El aspecto más interesante del trabajo es que diferencia la recaída aislada de un curso evolutivo realmente desfavorable. Para ello, los autores definen un "fenotipo de enfermedad grave (dependiente del tratamiento)", caracterizado por la presencia de dos o más recaídas y la necesidad de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (bDMARD). Aunque esta definición no está validada de forma universal, resulta útil para distinguir a los pacientes con enfermedad persistente de aquellos que presentan recaídas esporádicas. En este grupo, los predictores independientes fueron una menor edad al diagnóstico y la afectación de los tobillos y de la articulación temporomandibular (ATM).

Desde el punto de vista clínico, esta diferenciación tiene una aplicación inmediata. No toda recaída implica un curso refractario ni justifica por sí sola una escalada terapéutica precoz. En cambio, la identificación desde el diagnóstico de pacientes con afectación de tobillos o ATM puede ayudar a establecer un seguimiento más estrecho y plantear antes tratamientos avanzados cuando sea necesario. Resulta especialmente relevante el papel de la ATM, cuya afectación puede permanecer clínicamente silente durante largos periodos. Aunque el artículo no especifica las técnicas de imagen recomendadas, en la práctica clínica la resonancia magnética continúa siendo la herramienta de referencia para

detectar artritis precoz y prevenir secuelas sobre el crecimiento mandibular.

Entre las limitaciones del estudio destacan su diseño retrospectivo, el carácter unicéntrico y el reducido tamaño muestral, especialmente del grupo con enfermedad grave, lo que limita la generalización de los resultados. Además, la duración de la enfermedad apare-

ce como predictor de recaída, un hallazgo esperable que probablemente refleja, al menos en parte, una mayor oportunidad temporal para presentar brotes durante el seguimiento.

Comentarios

Este trabajo aporta información útil para la práctica clínica al diferenciar factores asociados a la recaída

de aquellos relacionados con una evolución más persistente. Aunque estos hallazgos requieren validación en cohortes prospectivas y multicéntricas, refuerzan la necesidad de integrar las características clínicas iniciales con biomarcadores y herramientas de imagen que permitan mejorar la estratificación pronóstica y avanzar hacia una medicina de precisión en la AIJ.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

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

RELACIONES ENTRE EL LONG COVID Y LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

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

El objetivo de esta revisión literaria es facilitar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del Long COVID, junto con las referencias de las diferentes formas de inmunoterapia que se podrían utilizar en los pacientes. Los autores comentan que el sistema inmune (SI) responde a la entrada en el organismo del SARS-CoV-2 con una sobre-reacción que da lugar a diferentes alteraciones, tales como la tormenta de citoquinas, una respuesta proinflamatoria de las vesí-

culas inflamatorias, un síndrome de activación de las células cebadas y cambios en la microbiota intestinal que pueden ser responsables del cuadro patológico del Long COVID. En el caso del microbiota intestinal, varios estudios han descrito la presencia de disbiosis intestinal durante la COVID-19 y su estrecha asociación con la gravedad de la enfermedad y la inflamación inmune produce un aumento en su virulencia acompañado de una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) en el intestino tras la infección por el SARS-CoV-2. Las bacterias y los productos bacterianos estimulan a las células dendríticas, siendo responsables de una respuesta

inmune excesiva. Las células T se diferencian en Th17, Th1 y Tfh, y las células B proliferan y se diferencian, produciendo anticuerpos de isotipos IgM e IgA, causantes de respuesta inmune, junto con otros diferentes factores inflamatorios y citoquinas, que se liberan de forma continuada para reclutar células inmunes que causan inflamación con rapidez. Por su parte, el mecanismo de “mimetismo molecular” induce/exacerba enfermedades autoinmunes en pacientes con Long COVID. Tras la infección por el SARS-CoV-2, las células T y los anticuerpos atacan al virus; las proteínas S y N del virus tienen epítomos con “similitud estructural” a las estructuras del organismo, y las células T y los anticuerpos no solo atacan al virus,

sino también a los componentes del sujeto, con la consiguiente desregulación inmune. La persistencia del virus y esta serie de respuestas inflamatorias de tipo crónico puede exacerbar patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Guillain Barré (GB) o la artritis reumatoide (AR), a través de la “similitud molecular”, la reactivación del virus de Epstein-Barr y alteraciones de la coagulación. Finalmente, el artículo se refiere a las distintas formas de intervención, como el empleo de probióticos, inmunoglobulinas, el modelo del ensayo clínico RECOVER y diferentes fármacos inmunorreguladores.

Comentarios

El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, inició su andadura hace ahora cinco años. Junto con las manifestaciones de la fase aguda de la infección, se pueden presentar complicaciones a largo plazo, con secuelas que pueden afectar diferentes órganos y sistemas corporales, tales como el aparato respiratorio, el sistema nervioso, el sistema inmune, el aparato circulatorio y el tracto gastrointestinal, que se prolongan durante meses o incluso años, lo que ha sido denominado Long COVID. Varios estudios han sugerido que la inflamación sistémica crónica, producida por los componentes residuales del virus, puede ser la base de los mecanismos fisiopatológicos del Long COVID. Este estudio revisa los distintos aspectos relacionados con esta importante complicación de la infección por el SARS-CoV-2.

PREVALENCIA DE DIABETES DE NUEVA APARICIÓN TRAS LA INFECCIÓN POR COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Keels JN, La Plante RD, Lee CS, et al. Diabetes Obes Metab 2026;28:3182-3192.

Este estudio es un metaanálisis de publicaciones en inglés para cuantificar el número de pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de diabetes tras la aparición de la infección por SARS-CoV-2. Todos los estudios fueron evaluados de forma individual por dos investigadores. La calidad de los estudios se cuantificó mediante la New Castle Ottawa Scale. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios^A para obtener una estimación combinada del número de casos de diabetes de nueva aparición. Para entender la relación entre las características de los pacientes, como edad y sexo, y la duración del seguimiento, se procedió a elaborar una metaregresión de efectos aleatorios^B. Se recogieron un total de 33 artículos (53.211 pacientes) para el análisis en dos momentos de búsqueda, febrero de 2.024 y mayo 2.025, lo que supone 3 años adicionales con respecto a estudios anteriores sobre prevalencia de DM. La prevalencia global estimada de diabetes de nueva aparición (combinada DMT1 y DMT2 o indefinida) fue de 8,33% (IC95% 7,47- 9,18%, $z = 19,04$, $p < 0,001$; $Q = 6791,24$, $I^2 = 99,68\%$ [heterogeneidad muy

considerable]). La prevalencia total estimada de DMT2 de nueva aparición en la COVID-19 fue de 8,92% (IC95% 7,88%, 9,96%, $z = 16,77$, $p < 0,001$; $Q = 27659,74$; $p < 0,001$, $I^2 = 99,96\%$ [heterogeneidad muy considerable]). La prevalencia global estimada de DMT1 fue 0,86% (IC95% 0,0072%, 0,0099%, $z = 12,59$, $p < 0,001$; $Q = 9456,28$; $p < 0,001$, $I^2 = 99,94\%$ [heterogeneidad muy considerable]). En el estudio no se identificó relación significativa entre la edad, el sexo, o la duración del seguimiento, que fueron las variables analizadas en la metarregresión. Los autores concluyen que, aunque el pequeño número de estudios y su variabilidad le dan un carácter meramente exploratorio, esta revisión sistemática con metanálisis muestra un claro incremento del DMT2 o la forma combinada (DMT1, DMT2 o indefinida). En consecuencia, es importante entender los factores que contribuyan al incremento de esta prevalencia.

Comentarios

La prevalencia de DMT1 y DMT2 de nueva aparición tras la COVID-19 se han descrito en los pacientes con Long COVID (se refiere a las secuelas post-agudas de la COVID-19 [PASC], que pueden afectar tanto al pulmón como a otros sistemas orgánicos extrapulmonares. Ha habido publicaciones referidas al aumento de problemas metabólicos como la diabetes (DM) hasta 2 años después de presentarse la infección COVID-19. Los factores de riesgo de desarrollo de DM tras la COVID-19 incluyen, varones, ≥ 60

^A Un metaanálisis de efectos fijos asume que todos los estudios incluidos son estimaciones de un efecto fijo (el mismo) del tratamiento, mientras que el metaanálisis de efectos aleatorios permite establecer las diferencias de uno a otro estudio. En un metaanálisis de efectos aleatorios se asume que las estimaciones del efecto observadas pueden variar en los diferentes estudios, debido a la existencia de diferencias reales en los efectos del tratamiento, así como a la variabilidad propia del muestreo (el azar del muestreo). Esta heterogeneidad en los efectos del tratamiento puede deberse a las diferencias en las poblaciones estudiadas (tales como la edad de los pacientes), las intervenciones recibidas (como la dosis del fármaco), el tiempo de seguimiento u otros factores.

^B El estadístico para medir la heterogeneidad de los resultados de un metaanálisis se denomina I^2 y se representa gráficamente mediante un “forest plot” (BMJ 2011;342:d549). Los valores tan altos de la I^2 indican heterogeneidad muy considerable. La metarregresión es una herramienta estadística avanzada que sirve para investigar y explicar la heterogeneidad entre los estudios que se incluyen en un metaanálisis.

años, etnia negra y comorbilidades como la obesidad, prediabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo. Algunos estudios han descrito riesgo de DM en 15-64% de los casos. En este MA se concluye que existe aumento de la prevalencia de DMT2, hasta del 9%, con un relativamente bajo incremento de la DMT1, del 1%, sin que la edad, el género o el tiempo de seguimiento tengan influencia en estos resultados. Otros MA han mostrado cifras algo diferentes, pero las características de los estudios pueden ser responsables de las discordancias, aunque lo que parece claro es el aumento de la prevalencia de la DM, probablemente relacionada con las interacciones o relaciones de causalidad entre las infecciones víricas y la inflamación con las alteraciones metabólicas.

ANÁLISIS MOLECULAR DEL LONG COVID Y LA DIABETES MELLITUS DE RECIENTE APARICIÓN: RELACIONES PATOBIOLOGICAS Y PLANTEAMIENTO MECANICISTA ACTUAL

Shitaye G, Getie M, Mekonnen Z, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16:1737894.

Long COVID, las secuelas posagudas de la infección por el SARS-CoV-2 (PASC), se refiere a un conjunto de efectos de salud persistentes asociados con la infección por el SARS-CoV-2. Long COVID es un trastorno multisistémico complejo que puede afectar a casi todos los sistemas orgánicos y está ligado de

forma estrecha con la incidencia de diabetes (DM) u otros procesos crónicos. Cada vez disponemos de más evidencias que conectan la infección persistente por el SARS-CoV-2 con el desarrollo de DM y otros trastornos metabólicos. En esta revisión se resumen las evidencias actuales y se discute la incidencia de DM de nuevo comienzo, junto con los mecanismos patobiológicos a través de los cuales el SARS-CoV-2 puede contribuir a la progresión de las dos formas de DM, los tipos 1 y 2 (DMT1 y DMT2), así como los últimos aspectos que se van aclarando sobre los mecanismos moleculares y celulares que asocian al SARS-CoV-2 con el desarrollo de la DM. Los mecanismos potenciales incluyen, la lesión directa de las células β del páncreas, la inflamación, la resistencia insulínica y las respuestas autoinmunes. La desregulación de la vía ECA2/sistema renina-angiotensina (SRA)^c, se ha conectado con múltiples patologías orgánicas interrelacionadas, y el aumento de las citoquinas inflamatorias, junto con la desregulación de factores reguladores del interferón (INFs), tales como la sobreexpresión del INF1, parece representar el mecanismo clave que enlaza la lesión tisular diseminada y las alteraciones metabólicas. Además, la presencia del RNA viral o fragmentos de RNA viral pueden lesionar directamente los islotes pancreáticos, contribuyendo a la resistencia insulínica y la disfunción de las células β que a su vez promueven el desarrollo de una DM de nueva aparición. En este sentido, esta revisión examina las evidencias que soportan la persistencia del RNA del SARS-CoV-2 en los tejidos reservorio en la PASC, incluyendo el páncreas, así como su potencial asociación con el desarrollo del DM de nuevo comienzo.

Comentarios

Existen mecanismos patobiológicos que relacionan la infección por el SARS-CoV-2 con la DM de nueva aparición. Bastantes estudios han descrito que los supervivientes de la COVID-19 tienen mayor riesgo de DM y alteraciones metabólicas relacionadas, más concretamente con la DMT2. Dada la complejidad de sus relaciones, los mecanismos no se han aclarado del todo. Aunque puede ser difícil establecer que el aumento de la DM se deba solo a la infección por el SARS-CoV-2, los mecanismos potenciales incluyen, la lesión directa de las células β del páncreas, la inflamación, la resistencia insulínica y las respuestas autoinmunes, entre otras. La desregulación de las vías ECA2/SRA se han relacionado con múltiples patogénesis. El acceso del virus, mediado por el receptor, puede ser responsable de una alteración de la señalización de ECA2/SRA, seguido de la subsecuente lesión tisular local o sistémica, incluidas respuestas inflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, disbiosis del microbioma intestinal, disfunción endotelial y complicaciones vasculares.

ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE ANTICUERPOS MONOCLONALES NEUTRALIZANTES Y SECUELAS POSAGUDAS DE LA COVID-19

Ngiam JN, Wee LE, Lim JT, et al. *Int J Infect Dis* 2026;164:108435.

En esta publicación, los autores evalúan el impacto del empleo precoz de anticuerpos monoclonales neutralizantes (AcMN), en el riesgo de

^A El enzima convertidor de la angiotensina (ECA2) es una zinc metaloproteinasas y regulador clave del sistema renina-angiotensina (SRA). La ECA2 es un enzima descrito en roedores y humanos con una distribución más restringida que la ECA, que se encuentra sobre todo en el corazón y los riñones. La ECA2 rompe un único residuo de la Angiotensina I para generar Ang 1-9 y degrada la Angiotensina II, el principal efector de SRA al vasodilatador Ang 1-7. La importancia de la ECA2 en la fisiología normal y las situaciones fisiopatológicas no se conoce bien. La ECA2 podría actuar de forma contra-regulatoria con el ECA, modulando el balance entre vasoconstricción y vasodilatación en el corazón y el riñón y jugar un papel significativo en la regulación de la función de ambos órganos.

presentar complicaciones y síntomas multisistémicos del síndrome post-agudo de la COVID-19 (PASC). Utilizaron los registros nacionales de la COVID-19 y datos de atención sanitaria de la COVID-19 de la república de Singapur. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo utilizando a todos los sujetos hospitalizados por COVID-19 no vacunados, parcialmente vacunados o inmunocomprometidos en el momento de la infección por el SARS-CoV-2 entre julio de 2021 y diciembre del 2022. Los sujetos se estratificaron por la variable disposición del AcMN. Para balancear las características basales de los sujetos se aplicó una ponderación superpuesta. Se utilizó la regresión para comparar los resultados desde 31 a 300 días postinfección, ajustada por las características demográficas, situación vacunal y comorbilidades. De los 19.689 sujetos hospitalizados elegibles, 6.9% recibieron tratamiento precoz con AcMN. Mientras que el tratamiento con AcMN no tuvo un impacto significativo en las secuelas post-agudas globales, (HR para alguna secuela: 1.26 [0.98-1.63]), se pudo observar un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes (HR ajustado = 2.20 [1.22-3.97]), particularmente lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). También se vio un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda (HR ajustado = 1.83 [1.03-3.22]), aunque esto no fue significativo tras ajustar por la variable utilización previa de los servicios sanitarios. Los autores concluyen que el empleo precoz de AcMN no altera el desarrollo global de PASC, pero se asocia con un aumento de complicaciones autoinmunes. No obstante, sus hallazgos pueden indicar la necesidad de monitorizar en el futuro la seguridad a largo plazo de los ensayos del empleo de AcMN en el tratamiento del SARS-CoV-2.

Comentarios

La PASC es más frecuente en individuos no vacunados o inmunocomprometidos. En la ciudad-estado

de Singapur existe posibilidad de tratamiento precoz, en la fase aguda de la COVID-19, con tres tipos de AcMN, que podrían extender su efecto protector o adverso más allá de la fase aguda, a pacientes con alto riesgo. Este tratamiento precoz ha formado parte del manejo agudo de la COVID en individuos no vacunados o inmunocomprometidos y se ha mostrado efectivo para reducir el riesgo de progresión o la necesidad de oxigenoterapia a corto plazo. No obstante, no se han aclarado hasta el momento las implicaciones que este tratamiento tiene para el desarrollo de la PASC. En la cohorte que se comenta en este artículo, los autores encontraron que el tratamiento precoz con AcMN no aumenta de forma significativa la posibilidad de desarrollar la PASC. Tampoco encontraron que hubiera una reducción de la PASC en los pacientes tratados con AcMN, aunque el subgrupo no tratado con an-

tivirales tuvo un pequeño aumento en las secuelas autoinmunes post-agudas. Por otra parte, aunque en la población general, la prevalencia de enfermedades autoinmunes puede ser del 10%, con una tasa de incidencia de 67,7 casos por 100.000 años-persona (Lancet 2023;401:1878-90), estas cifras no tienen que coincidir con las de Singapur, por lo que no se puede hacer una comparación directa con la situación de este estudio. No obstante, los autores observan datos indicativos de riesgo de secuelas autoinmunes, con aumento del número de casos incidentes, pasados 30 días tras la infección aguda por el SARS-CoV-2, en aquellos tratados con AcMN. También se observó nuevos casos incidentes de trombosis venosa en el grupo tratado con los AcMN, aunque sin que hubiera significación estadística tras controlar por la covariable utilización de atención sanitaria.

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo
Muñoz
Medina ¹



Javier
de la Hera
Fernández ²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Clínico Universitario

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

San Cecilio. Granada

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SECUNDARIO A MENINGITIS CRIPTOCÓCICA ¹

Yuya Ito, Tracey-Ann Hoeltermann, Seher Anjum, et al. J Infect Dis. 2026 Feb 18;233(2):e553-e560

La meningoencefalitis criptocócica (MC) es una infección oportunista grave que afecta no solo a pacientes con VIH, sino también a individuos con inmunosupresión secundaria a trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias primarias o enfermedades autoinmunes sisté-

micas tratadas con inmunosupresores. En este contexto, algunos pacientes presentan un deterioro neurológico paradójico después del control microbiológico de la infección, fenómeno conocido como síndrome de respuesta inflamatoria postinfecciosa (PIIRS, Post-Infectious Inflammatory Response Syndrome). El objetivo del estudio fue evaluar las características clínicas de los pacientes, la respuesta a corticoides y la evolución a largo plazo de esta entidad.

Se analizaron de forma prospectiva 13 pacientes inmunodeprimidos de 12 centros diferentes (entre 2018-2025), todos con meningitis criptocócica confirmada microbiológicamente y posterior desarrollo de PIIRS. El diagnóstico de PIIRS se estableció ante empeoramiento neurológico o ausencia de mejoría clínica a pesar de la negativización de los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) después de un tratamiento antifúngico adecuado. La cohorte presentaba una mediana de edad de 52 años y predominio masculino (69%). Las principales causas de inmunosupresión fueron: trasplante de órgano sólido (61,5%), neoplasias hematológicas (15,4%), enfermedades autoinmunes tratadas con inmunosupresores (15,4%) e inmunodeficiencias primarias (7,7%). El intervalo entre el diagnóstico de meningitis criptocócica y la aparición de PIIRS fue de 17 días. Todos los pacientes presentaron evidencia de inflamación activa del sistema nervioso central a pesar de la negativización microbiológica del LCR, incluyendo pleocitosis, hiperproteinoorraquia y descenso de la relación glucosa LCR/suero. Asimismo, la resonancia magnética cerebral evidenció hallazgos compatibles con neuroinflamación, fundamentalmente realce leptomeníngeo y paquimeningitis. Los síntomas más frecuentes fueron: cefalea (69%), náuseas (62%), alteración del estado mental (46%), hipoacusia o alteraciones auditivas (31%) y trastornos visuales (23%). Se estableció tratamiento en 5 pacientes

con pulsos intravenosos de metilprednisolona (1 g/día durante 5-7 días), seguidos de prednisona oral. Los 8 restantes recibieron prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día. Posteriormente se realizó un descenso progresivo y prolongado de la corticoterapia, con una duración mediana total de 21-24 semanas. Todos los pacientes recibieron profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*. A los 30 días del inicio de los corticoides se observó una mejoría significativa del estado funcional que se mantuvo tanto a los 6 meses como al año de seguimiento. Entre los 10 pacientes supervivientes, todos normalizaron el Glasgow, desaparecieron los déficits visuales y auditivos. Paralelamente, se produjo una reducción significativa de los marcadores inflamatorios del LCR hasta su normalización. Las resonancias magnéticas también mostraron mejoría en la mayoría de los casos reevaluados, con reducción del realce meníngeo y estabilización de otras lesiones inflamatorias. También se objetivó una marcada reducción de IL-6 y del receptor soluble de IL-2 (sCD25), asociados a la mejoría clínica. Tres pacientes fallecieron durante el primer año (23,1%) por: shock séptico secundario a neumonía por *Staphylococcus aureus*, complicaciones de cirrosis alcohólica avanzada y fracaso hepático en una paciente con lupus eritematoso sistémico e intensa inmunosupresión. Los tres casos presentaban una situación basal extremadamente grave al diagnóstico de PIIRS. Dos pacientes desarrollaron recaídas inflamatorias durante el descenso de los corticoides, lo que sugiere que la actividad inmunológica puede persistir durante meses una vez eliminado el trigger infeccioso. Los autores concluyen que la corticoterapia se asocia a una mejoría clínica, radiológica y biológica significativa en pacientes inmunodeprimidos sin VIH que desarrollan PIIRS después de una meningitis criptocócica. Aunque la evidencia procede de una serie observacional pequeña,

los resultados respaldan el uso de corticoides como tratamiento de rescate en esta situación clínica.

Comentarios

Una vez más nos enfrentamos ante un escenario secuencial cada vez más frecuente en nuestros pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas donde la inmunosupresión conlleva a una infección y ésta última finalmente a un nuevo estado de hiperinflamación secundaria, con el hándicap que ello conlleva ante la necesidad de intensificar de nuevo el tratamiento inmunomodulador sin saber bien si la infección está correctamente controlada.

Tradicionalmente tendemos a interpretar el deterioro neurológico de un paciente inmunodeprimido con infección oportunista como sinónimo de fracaso terapéutico o persistencia infecciosa. Sin embargo, esta serie demuestra que, una vez controlada la infección criptocócica, puede emerger una respuesta inflamatoria capaz de producir daño tisular significativo incluso en pacientes profundamente inmunosuprimidos. Aunque el la infección fúngica esté controlada persisten antígenos capsulares, restos de su pared y otros fragmentos antigénicos liberados después de la destrucción del hongo que hasta pueden persistir semanas o meses y el sistema inmune los reconoce mediante los diferentes receptores de reconocimiento activando a los macrófagos, microglía y linfocitos T. Se produce un daño inmunomediado estéril localizado en el SNC después de eliminar el *Criptococo*, que debido a la dificultad de eliminación de los antígenos del compartimento meníngeo perpetua la inflamación microglial y además sin apenas presentar respuesta sistémica.

El cuadro guarda similitudes con fenómenos bien conocidos en las EAS, como los síndromes de reconstitución inmune, las reacciones paradójicas frente a micobacterias o determinadas formas de neuroinflamación postinfecciosa.

Además del uso de los glucocorticoides en su control hay que destacar la utilidad de tocilizumab para el control de la respuesta inflamatoria en estos casos donde se ha demostrado su importante elevación en el LCR. Así, por tanto, destacar la importancia de su diagnóstico precoz y no olvidar su existencia (hasta en un 30% de los casos después de una meningitis criptocócica) para evitar secuelas neurológicas irreversibles, evitando incluso la muerte, y modificar de forma sustancial el pronóstico funcional.

En definitiva, este estudio refuerza la necesidad de interpretar las infecciones oportunistas desde una visión inmunológica dinámica, donde el principal problema puede dejar de ser el patógeno para convertirse en la respuesta inflamatoria del huésped.

UNA VUELTA MÁS A LOS VIRUS Y SUS CONSECUENCIAS ²

Melano, I., Husni, M.E., Piuze, N.S. et al. *Nat Rev Rheumatol* 2, 118–131 (2026).

En esta revisión se analiza el papel de las infecciones virales como desencadenantes de brotes de enfermedades reumatológicas autoinmunes (Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases, AIRD), un aspecto que ha cobrado especial interés tras la pandemia por SARS-CoV-2. Los autores revisan la evidencia clínica y experimental que relaciona diferentes virus, tanto clásicos (parvovirus B19, virus de la gripe, EBV o CMV) como emergentes (SARS-CoV-2, virus chikungunya, dengue o Zika), con la reactivación de enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y las espondiloartritis.

La lectura del artículo se hace interesante por la puesta al día en la explicación de los mecanismos

que en este momento se conocen. De forma muy resumida podremos decir que se describen cuatro mecanismos fisiopatológicos principales responsables de estos brotes: 1. la activación mantenida de vías inflamatorias mediadas por citocinas (especialmente IL-6, TNF, IL-17 e interferones tipo I), 2. la pérdida de la tolerancia inmunológica por alteración de la función de los linfocitos T reguladores, 3.- el mimetismo molecular entre proteínas virales y autoantígenos, y 4.- la persistencia de reservorios virales capaces de mantener una estimulación antigénica crónica. Asimismo, y de una forma más novedosa aún, se revisa la influencia moduladora de las hormonas sexuales, el cortisol y las hormonas tiroideas sobre la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad a desarrollar brotes en estos contextos autoinmunes.

Tras la exposición de lo anterior, los autores plantean futuras estrategias terapéuticas basadas en la combinación de antivirales e inmunomoduladores, el desarrollo de terapias dirigidas frente a reservorios virales y la utilización de biomarcadores que permitan identificar pacientes con mayor riesgo de recaída tras una infección.

Comentarios

Esta revisión ofrece una visión integradora y actualizada sobre un aspecto cada vez más relevante en la práctica clínica: el papel de las infecciones virales como desencadenantes de brotes de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Uno de sus principales puntos fuertes es que trasciende la clásica asociación entre determinados virus y el inicio de la autoinmunidad para centrarse en un fenómeno de enorme interés clínico, como es la reactivación de enfermedades previamente controladas. Es muy importante la experiencia acumulada durante la pandemia de COVID-19, que ha impulsado este cambio de paradigma y ha estimulado el estudio de mecanismos inmunológicos compartidos por diferentes virus.

De una forma didáctica y a nivel fisiopatológico, en el artículo se resumen conceptos complejos como el mimetismo molecular, la persistencia viral, la activación mantenida del eje interferón-IL-17 y la pérdida de la regulación inmunológica mediada por los linfocitos T reguladores. Aunque muchas de estas hipótesis proceden de modelos experimentales y estudios observacionales, proporcionan un marco conceptual sólido para comprender por qué determinadas infecciones pueden precipitar brotes inflamatorios en pacientes predispuestos.

No obstante, como es habitual en este tipo de hipótesis, conviene interpretar las conclusiones con cautela. La evidencia disponible es heterogénea y, salvo para SARS-CoV-2, en la mayoría de los virus predominan los estudios retrospectivos, las series de casos y los datos experimentales, sin que pueda establecerse una relación causal definitiva. Asimismo, propuestas como el tratamiento dirigido frente a reservorios virales o las estrategias hormonales continúan siendo especulativas y requieren confirmación mediante ensayos clínicos, siendo conscientes de las expectativas que podrían provocar en pacientes afectados con procesos no bien etiquetados o controlados.

En conjunto, se trata de una revisión que podría tener claras implicaciones para la práctica clínica. Creo que se transmite un mensaje claro de relevancia que es la necesidad de considerar la infección viral como un posible desencadenante de un brote autoinmune y, al mismo tiempo, evitar atribuir toda exacerbación clínica a la actividad de la enfermedad sin descartar previamente una infección concomitante, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

Ello también obliga a prestar una especial actuación en las medidas de prevención de dichas infecciones.

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.

¿TRATAMOS LA SEROLOGÍA DEL LES EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA CLÍNICAMENTE QUIESCENTES?

Yap DYH, Chan SCW, Wong PYH,
et al. *Kidney International* (2026),
doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2026.02.037>

Típicamente esta era la frase que decíamos los que nos dedicábamos a enfermedades autoinmunes: “no tratamos serologías, tratamos pacientes”, porque los estudios que había de recaída clínica en pacientes con nefritis lúpica (NL) o vasculitis ANCA que re-positivizan la serología no justificaban plantear intensificación o reinicio de la inmunosupresión, aunque sí el aumentar la alerta, paciente y médica, e intensificar la frecuencia de seguimiento. El problema es que estos estudios eran pocos, retrospectivos, con escasos pacientes y diferentes pautas. Hoy sabemos además que cada brote de nefritis lúpica determina la muerte de LA reserva nefronal y esto afecta a la supervivencia renal a largo plazo.

Los autores del artículo, en su mayoría nefrólogos, realizan un estudio en 48 pacientes chinas que están en seguimiento por NL, en fase de mantenimiento o posterior, pero quiescentes todas tanto del dominio renal como extrarrenal. Cuando una paciente reactivaba la serología del LES (repositivización de antiDNA a >100UI/ml o aumen-

to x 2 si lo mantenían positivo independientemente del C3), manteniendo la clínica renal y extrarrenal quiescente, se aleatorizaba en dos grupos: grupo de pretratamiento (PT, n=24) donde se le intensificaba o reiniciaba la inmunosupresión, pero a dosis menores que si fuera un brote clínico y grupo control (n=25).

La reactivación serológica se dio a los 9,6 años aproximadamente del último brote de NL en pacientes que llevaban en seguimiento 20 años desde el primer episodio de NL. Desde de la reactivación serológica, los niveles de antiDNA y C3 descendieron a niveles basales/normalidad a las 4 semanas en el grupo de PT mientras no pasó esto en el grupo control. Ningún paciente del grupo de PT presentó brote clínico renal vs. 5 (21%) pacientes en el grupo control que desarrollaron brote nefrítico (NL III-IV +/-V) tras una mediana de 6 meses (p=0.023), siendo tratadas con inmunosupresión plena. También el brote extrarrenal fue significativamente superior en el grupo control. El eGFR fue similar en los 24m de tratamiento en ambos grupos. Los efectos adversos fueron escasos y sin diferencias entre grupos. Hubo 2 hospitalizaciones, 1 angina en el grupo de PT y 1 neumonía en el control.

Comentarios

Este estudio aleatorizado demuestra que el PT en casos de reactivación serológica de NL quiescentes

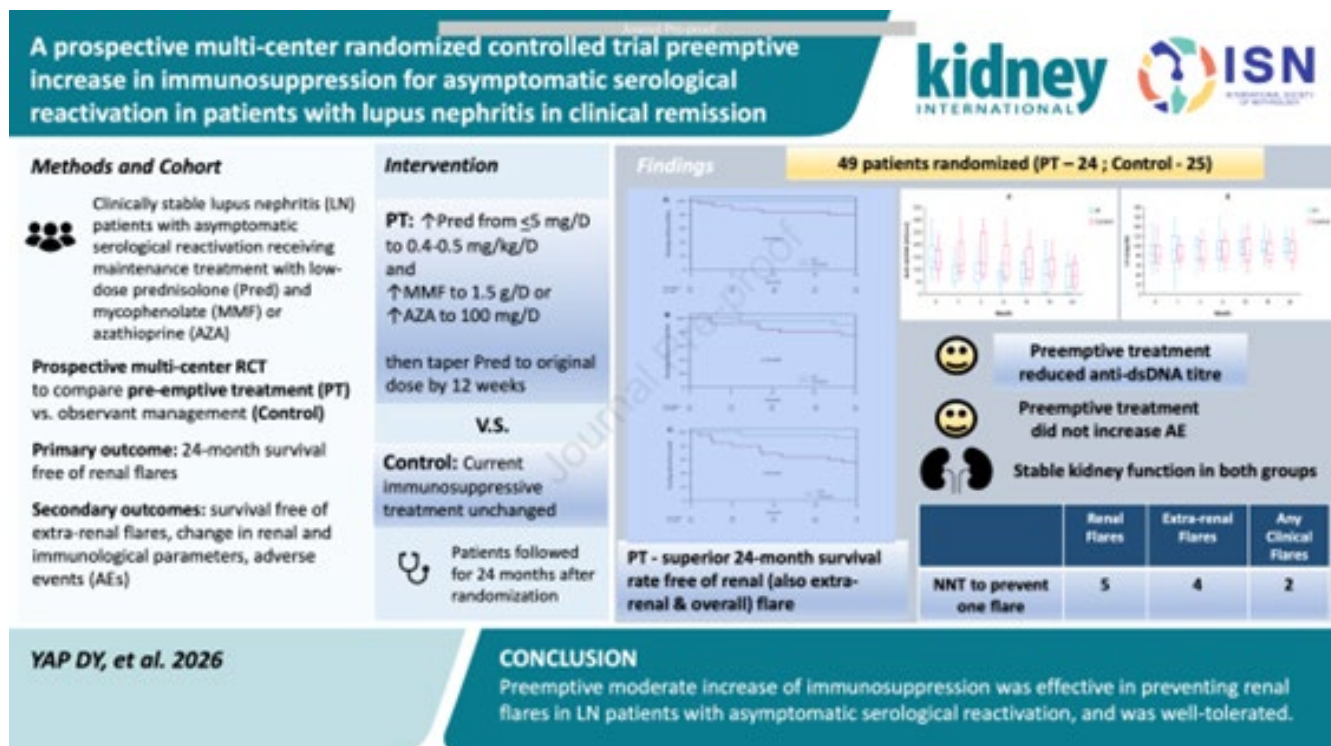
puede ser útil para disminuir la aparición de brote clínico y las consecuencias que conlleva: daño renal e inmunosupresión elevada. Si en el momento de la activación serológica ya hay daño renal no lo podemos saber salvo si se hubieran realizado biopsias en ese instante, teniendo en cuenta que cuando se han hecho necropsias o biopsias renales en pacientes con LES extrarrenal, pero sin expresión clínica renal, se han objetivado nefritis lúpica activas en tejido. El que no hubiera diferencias en el eGFR en los 24m post-reactivación serológica no es significativo porque es poco tiempo para apreciar descenso del filtrado por la reserva nefronal, si bien eran pacientes con largo tiempo de enfermedad, quiere decir, que ya habrían gastado al menos parte de esa reserva.

Brotaron 5/25 pacientes del grupo control en 24 meses de seguimiento, se trataron 24 pacientes del grupo PT, lo que quiere decir que hubo que tratar a 5 pacientes para evitar 1 brote. Lo que hay que pensar es si esto merece la pena para los otros 20 pacientes que no sabemos si presentarán un brote pasados esos 24m. Los efectos secundarios fueron escasos y sin diferencias, teniendo en cuenta que se compararon las 5 pacientes que se trataron con IS plena al brotar (pulsoterapia + pred 0.6-0.8mg/d + MF 2g/d) vs las 24 que se trataron con menos dosis (pred 0.45mg/d + MMF 1.3g/d ó AZT 68mg/d).

Para mejorar la fiabilidad de estos resultados, sería aconsejable realizar biopsias renales en el mo-

mento de la reactivación serológica, aumentar el número de muestra y el seguimiento. El que la población

china no pueda ser extrapolada al resto del mundo también es cuestionable, no son extraterrestres



RECAÍDAS EN VASCULITIS ANCA: HEMATURIA, PROTEINURIA, ANCA... ¿REBIOPSIA O ESTUDIAMOS MÁS OTROS PARÁMETROS NO INVASIVOS?

Braud P, Le Clech A, Couvrat-Desvergnès G, et al. Clinical Kidney Journal, 2026, vol. 19, no. 3, March 2026, sfag026.

Un grupo de nefrólogos y nefropatólogos franceses estudiaron retrospectivamente a 44 pacientes con vasculitis ANCA (VAA) que rebiopsiaron (Bx2) entre el año 2000-2024 cuando el clínico sospechaba brote renal. No informan sobre el protocolo o indicación específica de las rebiopsias.

La media entre la Bx1 y Bx2 fue de 4,3 (3-8) años con 73% de los pacientes sin tratamiento de mantenimiento en el momento Bx2. Un 62% de los pacientes rebiopsiados

tenían lesiones activas de brote vasculítico; el 38% restante resultó deshidratación + tratamiento con iSRAA (3), glomerulopatía por nintedanib (1), insuficiencia cardíaca descompensada (1), sepsis (1), ERC o no informada (9). Los factores que se asociaron con verdaderos positivos fueron hematuria ($p=0,001$) y mayor proteinuria [1,55 (1; 3,30) vs. 0,89 (0,44; 1,53), $P=0,046$]. La PCR tuvo relación, pero no alcanzó significación. La curva ROC definió hematuria ≥ 70 cells/mm³ (S 83%, E 92%) como única variable discriminadora de brote vasculítico. Hubo 5 pacientes sin actividad en la Bx2 y hematuria, atribuida a anticoagulación (1), perimenopausia (1) y no identificable (9). No nombran si se realizaron dismorfias/acantocitos.

De los 19 con repositivización de ANCA, 10 (68%) tenían lesiones activas en la Bx2 realizada a los 9,6 (2-11) meses, pero 2 más presen-

taron brote pulmonar y renopulmonar a los 17 y 26 meses después; en un seguimiento total después de la Bx2 de 3,8 años (1.6-6.4), no se presentaron más brotes de la enfermedad en los restantes 7 pacientes que habían repositivizado ANCA. Ningún paciente con brote histológico tenía ANCA negativo. En los pacientes con lesiones activas en Bx2, la mediana de tiempo entre la positivización de ANCA y la hematuria o proteinuria fue de 8 (3-10) meses y 10 (6-14) meses, respectivamente.

Comentarios

Los autores concluyen que la rebiopsia en esta situación (sospecha de brote por el clínico) puede evitar inmunosupresión necesaria, y, en esta serie, es cierto. Pero es un estudio retrospectivo en el que no definen las indicaciones de biopsia, aunque se supone por aumento de hematuria, proteinuria o insuficiencia renal, y en su mayoría con ANCA

positivos, pero no todos. Además, son pocos pacientes para poder lanzar una curva ROC adecuada, con cerca de un 40% de falsos positivos en cuanto a diagnóstico de brote de VAA, y, aunque no quiere decir que la biopsia no fuera necesaria para diagnosticar, por ejemplo, una glomerulopatía por nintedanib, hay 9 casos en los que no se informa del diagnóstico final, por lo que no sabemos la NNT.

La positivización de ANCA nos alerta, ¿pero cuánto tiempo pasa entre la positivización de ANCA y qué dintel para diagnosticar fiel-

mente y comenzar tratamiento y evitar la recaída? Aunque este trabajo habla de meses entre la positivización de ANCA y la hematuria/proteinuria en los pacientes en los que la Rebx demostró lesiones activas, nos faltan la n e información sobre el título.

Sabemos la importancia de la hematuria glomerular (muy importante este apellido) en la reactivación de la VAA, ya publicada en otros números de Cuadernos sección Nefrología (Aendekerk JP et al) y su relación con las rebiopsias como prueba oro. En ese trabajo se cons-

tató que unos valores para la hematuria de novo de S67%, E 50%, VPP 86%, VPN 25%; para la proteinuria de S68%, E 82%, VPP 94%, VPN 38% y para la insuficiencia renal aguda de S51%, E80%, VPP92%, VPN 26% no superaban por separado ni juntos los del CD 163u urinario, que presentó una sensibilidad del 94%, especificidad del 91%, VPP 98%, VPN 78. Es opinable pero los trabajos de VAA que planteen el tema de recaídas, rebiopsias y parámetros no invasivos, deberían contener este parámetro, como dicen en la discusión los autores.



Repeat kidney biopsy in patients with ANCA-associated vasculitis and suspected kidney relapse

Predicting renal relapse in ANCA-associated vasculitis based on clinical and biological markers remains challenging, whereas kidney histology may provide critical diagnostic and prognostic information.

Methods



French multicentric study



40 repeat kidney biopsies for suspected AAV relapse



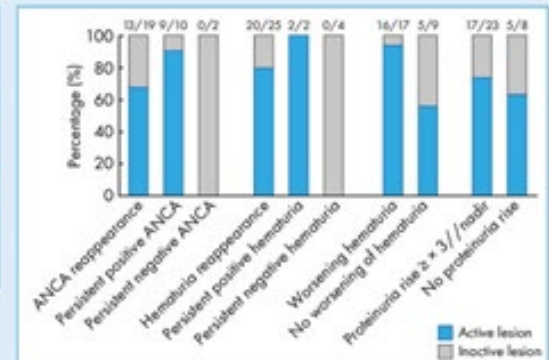
ANCA, proteinuria and hematuria kinetics from month 6 post first biopsy to 2nd biopsy (n=31)

Results

Variables at repeat kidney biopsy	Inactive lesions N = 15	Active lesions N = 25
uPCR (g/g)	0.89 [0.44; 1.63]	1.55* [1; 3.30]
Hematuria (cells/mm ³)	14 [4; 46]	100** [92; 100]
Positive ANCA	11/13 (85%)	25/25 (100%)

*p < 0.05

**p < 0.001



Conclusion: Clinical and laboratory findings alone often overestimate renal relapse. Dynamic changes in ANCA and hematuria improve prediction but remain insufficient to replace biopsy confirmation.

Braud, P., et al.
Clinical Kidney Journal (2026)
charles.ronsin@ght85.fr
@CKJsocial

¿LLEGARÁ EL DÍA EN EL QUE TRATEMOS LA NEFRITIS LÚPICA A LA CARTA? DIANA: IL 23 EN ESTE CASO. ¿POR QUÉ NO CONSEGUIMOS RESPUESTA COMPLETA EN EL 100% DE LAS PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA (NL) A PESAR DEL ARSENAL

TERAPÉUTICO DEL QUE DISPONEMOS EN LA ACTUALIDAD?

Fu R, Boulougour A, Yu S, et al.
Nephritis.Arthritis Rheumatol 2026
Mar;78(3):672-683

Este artículo corrobora otros que detectan aumento de la actividad de IL23 en pacientes y modelos experimentales con nefritis lúpica alte-

rando la expresión y el remodelado del citoesqueleto podocitario, y que en ratones knockout para IL23R las lesiones histológicas de NL y su expresión clínica mejoraban. Esto llevaría a nuevos antígenos contra los que diseñar moléculas terapéuticas, pero se ha probado terapia anti-IL23 en ensayos clínicos fase II y III sin éxito (estudios finalizados antes de tiempo por falta de eficacia).

Sabemos que los antígenos en LES/NL son múltiples. Las pacientes que no tienen la huella interféron no responden o responden mucho menos a anifrolumab, por ejemplo. En el caso del LUNAR, se vio cómo el rituximab era mucho más eficaz en aquellas pacientes a las que depleccionaba de linfocitos B (diana terapéutica). En el caso que nos ocupa, los autores discuten que se plantee administrar anti-IL23 sólo en aquellas pacientes que lo presenten elevado, ya que inferiría su papel patogénico en esas pacientes concretamente, y nos ahorraríamos efectos secundarios de otros tratamientos.

Por eso el título de no tratar con lo mismo a todas las pacientes con NL, sino dirigido según qué panel de antígenos estén causando la enfermedad en cada paciente. Cada día estamos más cerca de conseguirlo. Ahora que, una vez instaurada la cascada inflamatoria, se precise multiterapia añadiendo tratamiento antiinflamatorio sistémico/citotóxico, habremos de verlo y podría depender de la fase de la enfermedad en la que nos encontremos, aunque en NL proliferativa parece evidente que esta multiterapia es necesaria.

a los 6m, y para la supervivencia a largo plazo una compuesta por progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) o ERC de novo, ERCA o mortalidad. La lesión más predominantemente encontrada en las biopsias fue la nefritis tubulointersticial (NTI), con fibrosis intersticial/atrofia tubular y arterioesclerosis en el 36% y 41% de los casos, respectivamente. Un 65% ya tenía insuficiencia renal crónica (ERC) al diagnóstico.

Trataron con inmunosupresión al 84% de la serie. La respuesta completa según su definición ocurrió en un 67% de los casos y en un seguimiento medio de 4 años, un 43% llegó a la variable de supervivencia renal/muerte. Como factor pronóstico en el multivariante, objetivaron que una creatinina basal $\geq 2\text{mg/dL}$, una proteinuria $\geq 1\text{g}$ y la presencia de glomerulosclerosis segmentaria se asociaron con una OR de 0.16, 0.13 and 0.11 de me-

nor respuesta renal ($P=0.02$, 0.001 y 0.008, respectivamente) y un HR de 4.51, 2.92 y 3.52 ($P=0.002$, 0.01 y 0.02, respectivamente) de supervivencia renal/mortalidad a largo plazo. A nivel histológico, una arteriosclerosis moderada/Severa también incrementaba el riesgo a largo plazo ($\text{HR}=2.56$, $P=0.03$).

Comentarios

Las variables resultado son complicadas de comparar con otros estudios. Un 65% ya tenía insuficiencia renal crónica (ERC) al diagnóstico y así se comprueba en las lesiones crónicas de las biopsias, lo que lleva a pensar que hemos de ser más precoces en el diagnóstico renal de estas pacientes, en su mayoría NTI. No diferencian entre patología TI y glomerular a la hora de describir el tratamiento ni analizar los factores pronósticos, lo que es importante. La AADEA junto con la S.E.N publicará su serie en breve a este respecto.

LA AFECTACIÓN RENAL EN EL SD. SJOGREN. AÚN QUEDA POR HACER...

Thoongprayoon Ch, Cheungpasitporn W, Buglioni A, et al.

Kidney360 2026 Feb 13. doi: 10.34067/KID.0000001160.

Nefrólogos y nefropatólogos de la Clínica Mayo informan retrospectivamente sobre los factores pronósticos de respuesta renal a 6 meses y supervivencia a largo plazo de 57 pacientes diagnosticadas por biopsia renal de síndrome de Sjogren (SS) entre 2012-2025.

La variables resultado que se analizaron fueron: mejoría de la creatinina hasta al menos 25% del basal o $<1,4\text{ mg/dl}$ si ese basal era desconocida para la respuesta

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Inés
Losada
López



Juan
González
Moreno

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

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS Y VIDA REAL EN DIFERENTES PAÍSES.

Muserref Kasap Cuceoglu, Tanja Hinze, Helmut Wittkowski, Fatih Haslak, Anna Mamutova, et al. Rheumatology 2026 April 26

El artículo analiza cómo se aplican en la práctica real las recomendaciones para el uso de terapias biológicas en la fiebre mediterránea familiar (FMF), con especial énfasis en la discrepancia entre la evidencia científica y el acceso a los tratamientos.

Se trata de una cuestión de gran interés clínico, ya que, en la FMF, pese a que la colchicina sigue sien-

do el tratamiento de base, actualmente entre el 10 y el 30% presenta resistencia o intolerancia, lo que hace necesario el uso de inhibidores de IL 1 como anakinra o canakinumab. Sin embargo, el acceso a estos fármacos no depende únicamente de la indicación clínica, sino también de factores regulatorios, económicos y organizativos propios de cada país. En este sentido, el valor principal del estudio radica en analizar estas desigualdades desde una perspectiva internacional.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo combina una encuesta global (proyecto CLIPS) con una revisión de guías clínicas y políticas nacionales, abarcando un total de 39 países.

Es importante tener en cuenta, que el diseño presenta limitaciones importantes. En primer lugar, existe un posible sesgo de selección, dado que la participación en la encuesta no es homogénea entre países. En segundo lugar, los datos proceden en gran medida de opiniones de expertos y fuentes indirectas, lo que puede no reflejar fielmente el acceso real a los tratamientos en la práctica diaria. Finalmente, el estudio no analiza resultados clínicos, por lo que no permite evaluar el impacto directo de estas desigualdades sobre la evolución de los pacientes.

En cuanto a los resultados, el hallazgo principal es la existencia de una importante variabilidad entre países en el acceso a inhibidores de IL 1. Anakinra está disponible en 29 de los 39 países analizados, con reembolso en aproximadamente el 79% de ellos, mientras que canakinumab en 23 países, con una tasa de reembolso aún mayor (91%). Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela, ya que en muchos casos existen restricciones adicionales que limitan su uso, como requisitos administrativos, necesidad de aprobación por comités, o limitaciones al perfil del prescriptor.

Desde una perspectiva clínica, uno de los aspectos más relevantes es la heterogeneidad en la definición de resistencia a colchicina. Aunque todas las guías incluyen este concepto, los criterios varían entre países, incluyendo diferencias en la frecuencia de brotes, la presencia de inflamación subclínica o los parámetros analíticos utilizados. Esta falta de estandarización tiene consecuencias directas, ya que condiciona la indicación de biológicos y puede generar desigualdades en pacientes con características clínicas similares.

Asimismo, el estudio pone de manifiesto una paradoja importante: los países con mayor prevalencia de la enfermedad no siempre son los que tienen mejor acceso a los tratamientos.

En conjunto, el artículo aporta una visión de interés sobre un problema poco explorado: la inequidad en el acceso a tratamientos biológicos en la FMF. Su principal aportación es evidenciar que, en enfermedades autoinflamatorias como la FMF, el reto no es solo saber qué tratamiento utilizar, sino garantizar que los pacientes puedan realmente acceder a él.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE CRITERIOS CLÍNICOS DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Piero Ruscitti, Tanja Stamm, Valentin Ritschl, et al. *Lancet Rheumatol.* Volume 8, Issue 6, June 2026, Pages e411-e412

La ausencia de criterios comunes y aceptados de respuesta clínica en la enfermedad de Still del adulto (AOSD) hace difícil comparar la eficacia de diferentes propuestas terapéuticas. Estudios previos utilizan medidas clínicas, marcadores de laboratorio o incluso el Systemic Score, una escala para valorar la gravedad clínica. Atendi-

diendo a la necesidad de unos criterios uniformes y validados, estos autores utilizan la cohorte italiana de AOSD GIRRCS y los pacientes incluidos en el estudio CONSIDER para realizar y validar, respectivamente, una escala de actividad de AOSD.

En total se incluyeron 187 paciente de la cohorte GIRRCS (50% mujeres, media edad 40.8 años) y 41 pacientes del estudio CONSIDER (68% mujeres, media edad 43 años). Las variables más asociadas a actividad fueron fiebre, PGA, VSG y rash cutáneo.

Con los datos de estos pacientes se establecieron los siguientes criterios:

- AOSD activo: presencia de fiebre y alguna de las siguientes: rash cutáneo, artritis, PCR > 10 mg/L, PGA de al menos 2 o al menos tres de estos últimos sin fiebre (AUROC 0.93 en la cohorte de desarrollo y 0.88 en la cohorte de validación externa).
- AOSD de baja actividad: sin fiebre y no más de uno de los siguientes: rash cutáneo, artritis, PCR > 10 mg/L, PGA de al menos 2 (AUROC 0.86 en la cohorte de desarrollo y 0.94 en la cohorte de validación externa).
- AOSD inactivo: sin fiebre ni ninguno del resto de criterios.

Comentarios

A pesar de las limitaciones del estudio (se debe validar con alguna cohorte externa independiente, sesgo en la recolección de pacientes, “n” pequeña, no hay incluida población pediátrica, ya que el estudio es previo a la definición de enfermedad de Still como espectro desde la artritis idiopática juvenil, no está disgregado por sexos.), los autores abordan una necesidad de la práctica clínica, la de definir la actividad de la enfermedad, y proponen unos criterios fáciles y práctico, fundamentales para optimizar el tratamiento y acercar el “treat to target” (T2T) a la AOSD.

DERMATOLOGÍA



Manuel
Sánchez
Díaz



Carmen
García
Moronta



Salvador
Arias
Santiago

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

DUPILUMAB CONSOLIDA SU PAPEL EN EL PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Chen Y, Sun K, Chang J. Front Immunol. 2026;17:1651543.

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune subepidérmica más frecuente y afecta predominantemente a pacientes de edad avanzada, en quienes el uso prolongado de corticoides sistémicos supone una importante carga de efectos adversos. En los últimos años, la creciente evidencia sobre el papel de la inflamación tipo 2 en la fisiopatología del PA ha impulsado el interés por terapias dirigidas frente a las vías de IL-4 e IL-13.

En este contexto, Chen y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de un solo brazo con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con PA. Se incluyeron 24 estudios que reunieron un total de 587 pacientes, con una edad media de 75 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes recibió dupilumab en monoterapia, mientras que el resto lo utilizó asociado a corticoides sistémicos u otros tratamientos inmunomoduladores.

Los resultados mostraron una tasa global de respuesta completa del 68% (IC95%: 60–78%) y una tasa de control de la enfermedad del 95% (IC95%: 92–98%). De forma especialmente relevante, incluso en los pacientes tratados exclusivamente con dupilumab, sin tratamiento sistémico concomitan-

te, la tasa de respuesta completa alcanzó el 63%, lo que sugiere una actividad terapéutica significativa del fármaco como estrategia ahorradora de corticoides.

En cuanto a la seguridad, se registraron 112 acontecimientos adversos en 97 pacientes. La mayoría fueron leves y no motivaron la suspensión del tratamiento, reforzando el perfil de seguridad observado previamente en otras indicaciones aprobadas de dupilumab.

Comentarios

Aunque la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados limita la solidez de la evidencia, el elevado número de pacientes incluidos aporta una visión muy representativa de la práctica clínica real. Uno de los hallazgos más interesantes es la elevada tasa de control de la enfermedad observada incluso en pacientes tratados sin inmunosupresores concomitantes. Esto resulta especialmente relevante en una población anciana y frecuentemente pluripatológica, en la que minimizar la exposición a corticoides constituye un objetivo prioritario. Desde un punto de vista fisiopatológico, los resultados apoyan el papel central de la respuesta Th2 en el PA y refuerzan la hipótesis de que el bloqueo dual de IL-4 e IL-13 puede actuar sobre varios mecanismos patogénicos simultáneamente. Aunque todavía se necesitan estudios comparativos frente a tratamientos estándar y datos a largo plazo, dupilumab parece consolidarse como una de las opciones terapéuticas más pro-

metedoras para el manejo del PA, especialmente en pacientes frágiles, con múltiples comorbilidades o con contraindicación para inmunosupresión convencional.

¿PODEMOS PREDECIR Y PREVENIR LAS RECAÍDAS DEL PÉNFIGO TRAS RITUXIMAB?

Hébert V, Hamwi S, Tancrede-Bohin E, et al. JAMA Dermatol. 2025;161(4):399-405. doi:10.1001/jamadermatol.2024.6130.

Rituximab constituye actualmente el tratamiento de referencia para el pénfigo moderado-grave. Sin embargo, aproximadamente uno de cada cinco pacientes experimenta una recaída durante el primer año tras el tratamiento inicial. Identificar qué pacientes presentan mayor riesgo de recaída permitiría individualizar las estrategias de mantenimiento y evitar tanto recaídas como sobretratamientos.

Para responder a esta cuestión, Hébert y colaboradores desarrollaron un estudio multicéntrico francés que incluyó 87 pacientes con pénfigo de nuevo diagnóstico tratados según el esquema RITUX-3. Los autores utilizaron tres factores predictivos previamente identificados como marcadores de recaída precoz: un PDAI basal ≥ 45 , niveles de anticuerpos anti-desmogleína 1 superiores a 20 UI/mL y/o niveles de anti-desmogleína 3 superiores a 130 UI/mL a los tres meses del tratamiento.

Los pacientes que alcanzaban remisión completa a los seis meses y presentaban alguno de estos factores recibieron una infusión adicional de rituximab (500 o 1000 mg). Aquellos sin factores de riesgo no recibieron tratamiento de mantenimiento. De los 77 pacientes en remisión a los seis meses, 30 fueron considerados de alto riesgo y recibieron una dosis adicional de rituximab.

Los resultados fueron llamativos: ninguno de los pacientes con factores predictivos que recibió la infusión adicional presentó recaídas durante el primer año. Por el contrario, dos recaídas ocurrieron en pacientes sin factores predictivos que no recibieron mantenimiento. La tasa global de recaída fue únicamente del 2,6%, muy inferior a la observada históricamente en el ensayo RITUX-3 (17,6%). Además, el 82,7% de la cohorte completa alcanzó remisión completa sin corticoides a los 12 meses.

Comentarios

Este estudio introduce un concepto especialmente atractivo: la medicina personalizada aplicada al tratamiento del pénfigo. Frente a estrategias uniformes de mantenimiento para todos los pacientes, los autores proponen adaptar la administración de rituximab según el riesgo individual de recaída. La principal fortaleza del trabajo es la validación prospectiva de biomarcadores sencillos y fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria. La combinación de la gravedad basal medida por PDAI y los títulos de anticuerpos anti-desmogleína permite identificar pacientes con mayor riesgo de reactivación de la enfermedad. Los resultados sugieren que una única infusión adicional de rituximab a los seis meses podría reducir de forma significativa las recaídas precoces. Además, el elevado valor predictivo negativo de los criterios utilizados permite evitar tratamientos innecesarios en pacientes de bajo riesgo.

Aunque se trata de un estudio observacional sin grupo control, sus hallazgos podrían tener una repercusión inmediata en la práctica clínica. En los próximos años es probable que avancemos hacia estrategias de mantenimiento guiadas por biomarcadores, optimizando tanto la eficacia como la exposición acumulada a rituximab.

AUMENTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Chen HW, Liu J, Yang DM, Xie Y, et al. JAMA Dermatol. 2025;161(2):175-182. doi:10.1001/jamadermatol.2024.4991.

Tradicionalmente, el lupus eritematoso cutáneo (LEC) se ha considerado una enfermedad limitada a la piel. Sin embargo, cada vez existen más evidencias de que estos pacientes presentan un mayor riesgo de comorbilidades sistémicas. En este contexto, Chen y colaboradores evaluaron si los pacientes con LEC presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), comparándolo con pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis y población general.

Para ello realizaron un estudio retrospectivo de cohortes utilizando una gran base de datos estadounidense que incluyó 8.138 pacientes con LEC, 24.675 con LES, 192.577 con psoriasis y 81.380 controles sanos emparejados por edad y sexo. Se analizaron tanto la prevalencia de enfermedad cardiovascular ya establecida como la aparición de nuevos eventos cardiovasculares durante un seguimiento aproximado de tres años.

Los resultados mostraron que los pacientes con LEC presentaban una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular que los controles. Tras ajustar por factores de riesgo clásicos como hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica y dislipemia, el LEC

se asoció a un aumento del 72% en las probabilidades de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (OR 1,72). Este riesgo fue inferior al observado en el LES (OR 2,41), pero superior al de la psoriasis, que perdió significación estadística tras el ajuste multivariable.

De forma similar, el riesgo de desarrollar nuevos eventos cardiovasculares durante el seguimiento también fue significativamente mayor en los pacientes con LEC. La incidencia fue de 15,2 casos por 1.000 personas-año en el LEC frente a 10,3 en los controles. Tras el ajuste estadístico, los pacientes con LEC presentaron un 32% más de riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular (HR 1,32), mientras que el riesgo fue aún mayor en los pacientes con LES (HR 2,23).

Además, los pacientes con LEC que recibían tratamiento sistémico presentaron mayores tasas de eventos cardiovasculares que aquellos tratados únicamente con terapias tópicas o sin tratamiento. No obstante, los autores sugieren que este hallazgo probablemente refleja una mayor gravedad de la enfermedad más que un efecto directo de los tratamientos empleados.

Comentarios

Este estudio aporta una de las evidencias más sólidas hasta la fecha de que el LEC debe considerarse una enfermedad con implicaciones sistémicas relevantes, más allá de la afectación cutánea. Uno de los hallazgos más llamativos es que el riesgo cardiovascular observado en el LEC se aproxima al descrito en el lupus sistémico y resulta superior al de la psoriasis una vez ajustados los factores de riesgo convencionales. Esto sugiere que la inflamación crónica propia de la enfermedad podría contribuir directamente al desarrollo de aterosclerosis. Desde el punto de vista práctico, estos resultados refuerzan la necesidad de incorporar la prevención cardiovascular al seguimiento habitual de los

pacientes con LEC. La evaluación periódica de la presión arterial, el perfil lipídico, el peso corporal y otros factores de riesgo cardiovascular debería formar parte de la atención rutinaria de estos pacientes. Aunque el estudio presen-

ta limitaciones inherentes al uso de bases de datos administrativas y no pudo evaluar adecuadamente factores tan relevantes como el tabaquismo, sus conclusiones apoyan considerar el LEC como un posible “potenciador de riesgo

cardiovascular”, de forma similar a otras enfermedades inflamatorias crónicas. Esto podría tener importantes implicaciones futuras en la estratificación del riesgo y en las recomendaciones de seguimiento de estos pacientes.

DIGESTIVO



Javier
García
Verdejo



María del Pilar
Martínez
Tirado



Beatriz
Zúñiga de Mora
Figueroa

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario
San Cecilio, Granada

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DIFÍCIL DE TRATAR: ¿TECHO TERAPÉUTICO O NECESIDAD DE CAMBIAR LA ESTRATEGIA?

Parigi TL, D'Amico F, Vespa E, et al.
Journal of Crohn's and Colitis, Volume 19, Issue 3, March 2025, jjae145, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae145>

El concepto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Difícil de Tratar (Difficult-to-Treat Inflammatory Bowel Disease, DTT-IBD) ha surgido para describir a los pacientes que acumulan fracasos terapéuticos sucesivos y mantienen un control subóptimo de la enfermedad a pesar de la disponibilidad de diferentes mecanismos de acción. En este estudio retrospectivo realizado en dos centros terciarios, los autores analizan 1.736 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tratados con biológicos o pequeñas moléculas, de los cuales 430 (24,8%) cumplen al menos un criterio de DTT-IBD; entre ellos, 331 (77%) han fracasado a dos o más mecanismos de acción. El ob-

jetivo del estudio es determinar la prevalencia, características clínicas, estrategias de manejo y resultados de este fenotipo emergente.

Características y fenotipos de riesgo

El estudio identifica perfiles clínicos asociados a un mayor riesgo de desarrollar DTT-IBD. En la enfermedad de Crohn (EC), el riesgo aumenta significativamente en pacientes con afectación extensa (ileocolónica y tracto digestivo superior), comportamiento estenosante o penetrante y, muy especialmente, aquellos con enfermedad perianal. En la colitis ulcerosa (CU), la extensión es el factor clave: la colitis izquierda y la pancolitis multiplican el riesgo de refractariedad frente a la proctitis.

La ventana de oportunidad terapéutica

Uno de los hallazgos más relevantes es la asociación entre el retraso en el inicio de terapias avanzadas y el desarrollo posterior de un fenotipo DTT en la EC. Aunque el diseño observacional del estudio no permite establecer causalidad, los resultados respaldan la hipótesis de que el control precoz de

la inflamación podría modificar la evolución de la enfermedad y reducir el riesgo de fracaso terapéutico acumulativo.

Secuenciación terapéutica y pérdida progresiva de eficacia

Los autores describen un fenómeno de “rendimientos decrecientes”, observando una reducción progresiva de la persistencia terapéutica con cada nueva línea de tratamiento. Asimismo, no se detectaron diferencias significativas entre las distintas familias de terapias avanzadas una vez que el paciente había fracasado a dos mecanismos de acción diferentes. Estos resultados sugieren que, en estadios avanzados de la enfermedad, la simple rotación entre fármacos puede ofrecer beneficios limitados.

El techo terapéutico de la DTT-IBD

La principal consecuencia clínica de este fenómeno es la dificultad para alcanzar objetivos profundos de control de la enfermedad. Mientras que la remisión clínica continúa siendo posible en una proporción relevante de pacientes, la remisión endoscópica desciende de forma

notable, pasando del 62% en pacientes no DTT al 25% en aquellos clasificados como DTT. Estos datos ponen de manifiesto las limitaciones de las estrategias terapéuticas actualmente disponibles en este subgrupo de pacientes.

Comentarios

Este estudio constituye una de las primeras caracterizaciones sistemáticas del fenotipo DTT-IBD en práctica clínica real y aporta información relevante para comprender las limitaciones actuales en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal avanzada.

El techo de la monoterapia

Los resultados sugieren que la estrategia clásica basada en la secuenciación de terapias avanzadas en monoterapia puede alcanzar un límite de eficacia en pacientes multirrefractarios. La baja tasa de remisión endoscópica observada en los pacientes DTT refuerza el interés creciente por estrategias innovadoras, como las terapias combinadas

dirigidas a diferentes dianas inmunológicas, aunque todavía se requieren estudios prospectivos que definan adecuadamente su papel.

La trampa de la secuenciación

La pérdida progresiva de persistencia con cada nueva línea terapéutica plantea la posibilidad de que el problema no resida únicamente en la elección del siguiente fármaco, sino también en cambios biológicos asociados a la evolución de la enfermedad y a los sucesivos fracasos terapéuticos. La “rotación por inercia” entre fármacos debe sustituirse por una evaluación multidisciplinar que considere la cirugía o el uso de nuevas moléculas en ensayos clínicos de forma más temprana.

Identificación precoz de los pacientes de alto riesgo

La identificación temprana de pacientes con fenotipos de alto riesgo adquiere una importancia estratégica. Los resultados del estudio respaldan la necesidad de considerar enfoques terapéuticos más intensivos desde fases iniciales en pacien-

tes seleccionados, con el objetivo de prevenir la progresión hacia un estado de multirrefractoriedad.

¿Una entidad biológica propia?

Más allá de su definición basada en el número de fracasos terapéuticos, la DTT-IBD plantea una cuestión todavía abierta: si representa simplemente la fase final de una enfermedad acumulativamente resistente o un fenotipo biológico específico con mecanismos fisiopatológicos propios. Resolver esta cuestión será fundamental para desarrollar estrategias de medicina de precisión capaces de superar las limitaciones terapéuticas actuales.

En definitiva, este trabajo contribuye a consolidar el concepto de DTT-IBD como un reto clínico emergente y pone de manifiesto la necesidad de optimizar la identificación precoz de pacientes de alto riesgo, redefinir las estrategias de secuenciación terapéutica y explorar nuevos enfoques capaces de superar el actual techo terapéutico.

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.

LA ADMINISTRACIÓN DE IMATINIB, POR VÍA INHALADA NO ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Hill NS, Gillies H, Chakinala MM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2026; 212:802-812.

Imatinib, un inhibidor de tirosina-quinasa, se había utilizado previamente por vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con respuesta insuficiente a la medicación estándar. Aunque algunas series iniciales mostraron mejoría hemodinámica (Ghofrani et al,

2010), estudios más amplios, como IMPRES (2013), confirmaron que su tolerancia era limitada debido a efectos adversos relevantes, lo que dificultaba su uso prolongado.

El estudio IMPAHCT (NCT05036135), corporativo, aleatorizado y doble ciego, de 24 semanas, fase 2b/3, incluyó instituciones de múltiples

países (EE. UU., Alemania, China, España, Italia, Polonia, Canadá, Argentina, Francia y Letonia) y un número considerable de pacientes (202 adultos). Su objetivo fue evaluar si la administración inhalada de imatinib en polvo seco (AV-101), como tratamiento adicional, podía mantener la eficacia del fármaco reduciendo al mismo tiempo la toxicidad sistémica observada con la vía oral.

En la fase 2b se evaluaron tres dosis de AV-101 administradas dos veces al día frente a placebo durante 24 semanas como tratamiento adicional de HAP. El objetivo principal fue el cambio en la resistencia vascular pulmonar (RVP). Entre los objetivos secundarios se incluyeron otras variables hemodinámicas, la distancia en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWD), la clase funcional de la OMS, la puntuación de riesgo REVEAL Lite 2, el empeoramiento o mejoría clínica, NT-proBNP, calidad de vida, seguridad y tolerabilidad.

Se aleatorizaron 202 pacientes: 50 recibieron 10 mg, 49 recibieron 35 mg, 51 recibieron 70 mg, dos veces al día, y 50 recibieron placebo. No se observaron mejoras significativas respecto al placebo en RVP ($-42,8 \text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-5}$ en el grupo de 10 mg; $-5,5$ en el de 35 mg; $-57,0$ en el de 70 mg; y $-19,5$ en el grupo placebo), ni en 6MWD ni en otros objetivos secundarios con ninguna dosis. Las mediciones farmacocinéticas confirmaron la liberación del fármaco en pulmón y plasma. La incidencia de tos aumentó con la dosis, sin identificarse problemas de seguridad mayores. Dado que el imatinib inhalado no redujo la RVP en ninguna de las dosis estudiadas, la fase 3 del estudio fue detenida.

Comentarios

La indicación inicial de imatinib, la primera por la que obtuvo aprobación regulatoria, fue el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) Philadelphia-positiva (Ph+). Entre 2001 y 2005, diversos estudios preclínicos (Schermuly et al) sugirieron que imatinib podía inhibir

la vía PDGF, implicada en el remodelado vascular, reducir hipertrofia de la media y revertir lesiones plexiformes en modelos animales. Estos hallazgos motivaron su exploración en HAP culminando en la publicación, ya citada, del estudio IMPRES en 2013, en el que colaboramos como centro participante. No obstante, IMPRES fue precedido por comunicaciones de series cortas, como la publicada por nuestro grupo en 2008 (Castillo Palma et al. *Experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con imatinib. Archivos de bronconeumología*) o casos aislados, como el nuestro de 2012 (García Hernández et al. *Hepatitis fulminante por imatinib. Med Clin Barc*) en los que ya se advertía que imatinib podía producir mejoría hemodinámica y funcional en pacientes con HAP refractaria, pero también que la toxicidad sistémica constituía un factor limitante para su uso prolongado como más tarde se comprobó en IMPRES. El estudio que hoy comentamos, de Hills y colaboradores, evaluó si la sustitución de la vía oral por la inhalada, podía mantener el potencial beneficio hemodinámico reduciendo al mismo tiempo los efectos adversos sistémicos. Aunque la tolerabilidad fue mejor, no se observó una mejoría apreciable en los parámetros hemodinámicos ni en los objetivos secundarios, lo que llevó a la interrupción de la fase 3 del programa IMPAHCT.

PERFIL DE CITOQUINAS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR RELACIONADA CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Lui JK, Patel R, Luong HL et al. Cytokine Profiling of Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2026 May 11. doi: 10.1002/art.70222

La hipertensión pulmonar (HP) asociada a la esclerosis sistémica (EsS) se clasifica habitualmente

como hipertensión arterial pulmonar (HAP) del Grupo 1, definida por una presión arterial pulmonar media (PAPm) $>20 \text{ mmHg}$. No obstante, estos pacientes pueden presentar simultáneamente HP del Grupo 2 (secundaria a cardiopatía izquierda) y del Grupo 3 (relacionada con enfermedad pulmonar intersticial [EPI]). Aunque los mecanismos fisiopatológicos siguen sin estar completamente aclarados, se considera que la inflamación desregulada y la fibrosis vascular desempeñan un papel central. En este contexto, las citoquinas —elementos clave en ambos procesos— han suscitado un creciente interés como biomarcadores de progresión. Numerosas citoquinas se han asociado de forma aislada con distintas manifestaciones de la EsS; sin embargo, dado que actúan dentro de redes de señalización altamente interconectadas, el análisis de patrones combinados resulta conceptualmente más sólido que el estudio individual de cada mediador.

El objetivo de este estudio observacional monocéntrico fue utilizar inmunoensayos múltiples simultáneos para definir un perfil de citoquinas específico de la HP asociada a EsS (EsS HP), analizando el plasma circulante de 106 pacientes con EsS, 24 de ellos con HP confirmada mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD). Se midieron 48 citoquinas y se aplicó un enfoque de bosque aleatorio (modelo que mejora la precisión combinando múltiples árboles de decisión generados aleatoriamente) para construir un modelo completo y, posteriormente, un modelo reducido basado en la importancia de cada variable según la disminución media del índice de Gini (valor que expresa el grado de desigualdad de una distribución: cercano a 0 indica homogeneidad; valores altos, mayor desigualdad). El modelo se validó internamente mediante una división entrenamiento prueba, generándose curvas ROC y calculándose sensibilidad, especificidad y precisión.

El modelo inicial de 48 citoquinas alcanzó un área bajo la curva (AUC) de 0,82 (IC 95%: 0,62–1,00). La monoquina inducida por interferón gamma (MIG) fue la citoquina con mayor peso en el índice de Gini. Aplicando el método del codo (método visual que identifica el punto a partir del cual añadir más variables apenas mejora el rendimiento), se obtuvo un modelo reducido de seis citoquinas (MIG, IL 8, MIP 1 β , IL 15, IL 7 y quimiocina derivada de macrófagos), con un AUC de 0,83 (IC 95%: 0,72–1,00) y una sensibilidad, especificidad y precisión de 0,14 (IC 95%: 0,00–0,58), 0,96 (IC 95%: 0,80–1,00) y 0,78 (IC 95%: 0,60–0,91), respectivamente.

Los autores concluyen que, utilizando una cohorte de EsS que refleja la heterogeneidad clínica real, se generó un perfil de citoquinas altamente específico para EsS HP mediante un enfoque de bosque aleatorio. Este panel de seis citoquinas no es adecuado como herramienta de cribado, dada su baja sensibilidad; su utilidad radica en su alta especificidad y en destacar vías inmunológicas (interferón, activación T y monocito macrófago) que diferencian a los pacientes con EsS HP de aquellos sin HP. Será necesario validar externamente este perfil en cohortes prospectivas para determinar su potencial valor diagnóstico.

Comentarios

Este trabajo aporta un enfoque metodológico sólido y moderno (combinación de inmunoensayos multiplex y aprendizaje automático) aplicado a una cohorte bien caracterizada de EsS. Su principal fortaleza es la identificación de un panel reducido y altamente específico, que señala rutas inmunológicas plausibles en la fisiopatología de la EsS HP. Sin embargo, la baja sensibilidad, el tamaño muestral limitado y la ausencia de validación externa restringen su aplicabilidad clínica inmediata. Aun así, el estudio es valioso como generador de hipótesis y como ejemplo de cómo la integración de biomarcadores y modelos predicti-

vos puede ayudar a perfilar subfenotipos clínicos en enfermedades complejas como la EsS.

VARIANTES GENÉTICAS RARAS VINCULADAS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: RELACIÓN CON UN FENOTIPO VASCULOPÁTICO ESPECÍFICO Y CON PEORES DESENLACES EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Qian J, Yang X, Wang Q et al. *Chest*. 2026; 169:1317-1329.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada al lupus eritematoso sistémico (HAP-LES) se observa aproximadamente en un 3,8–14 % de los casos (en nuestra propia experiencia, en torno al 5 %: *García Hernández et al. LUPUS* 2008;17:483–484). Se trata de una causa importante de mortalidad (supervivencia a 5 años del 68–85 % frente al 91–98 % en pacientes con LES sin HAP) y presenta una marcada heterogeneidad clínica, con dos subgrupos bien diferenciados: un grupo con LES clínicamente inactivo pero peor pronóstico a largo plazo (fenotipo “vasculopatía”) y otro con mayor actividad lúpica, mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor evolución (fenotipo “vasculitis”). Los mecanismos que explican estos dos fenotipos siguen sin estar completamente aclarados.

Se sabe que las variantes patogénicas en BMPR2 y otros genes relacionados con la HAP impulsan la remodelación vascular pulmonar y condicionan la gravedad y el curso de la HAP idiopática o hereditaria. Sin embargo, en la HAP-LES el peso de estas variantes genéticas y su impacto sobre el fenotipo clínico eran, hasta ahora, poco conocidos. El objetivo de este trabajo del Chi-

nese SLE Treatment and Research Group es determinar la prevalencia de variantes raras en genes conocidos relacionados con la HAP en pacientes con HAP-LES y analizar su asociación con los fenotipos clínicos y los desenlaces.

A partir de la cohorte de HAP-LES, se reclutaron 241 pacientes y se estudiaron variantes raras potencialmente deletéreas en 12 genes “definitivos” y 9 genes “candidatos” relacionados con HAP mediante secuenciación del exoma completo (WES). Se compararon las características clínicas, hemodinámicas y evolutivas entre portadores y no portadores de variantes. Como grupo control se utilizaron datos de WES de 660 sujetos sin LES, emparejados por geografía, etnia, edad y sexo. Para replicar los hallazgos genéticos se añadió una cohorte independiente con 87 pacientes con HAP-LES y 871 controles sin LES.

En la cohorte de descubrimiento, el 7,2 % de los pacientes presentaba variantes raras en genes relacionados con HAP, frente al 4,5 % de los controles ($p = 0,085$). En la cohorte de replicación, las cifras fueron del 8,5 % frente al 4,8 % ($p = 0,148$). En el análisis combinado de ambas cohortes, la diferencia alcanzó significación estadística (7,4 % frente a 4,7 %; $p = 0,036$). Los portadores de variantes mostraron con mayor frecuencia la HAP como síntoma inicial del LES y una actividad lúpica significativamente menor (SLEDAI más bajo, menor frecuencia de anti dsDNA y anti Sm positivos), mientras que los parámetros hemodinámicos y la estratificación de riesgo ESC/ERS fueron similares entre portadores y no portadores. La presencia de variantes raras en genes relacionados con HAP se identificó como factor pronóstico independiente de mortalidad (hazard ratio: 5,89; IC 95 %: 1,56–22,27; $p = 0,009$).

Los autores concluyen que las variantes raras en genes relacionados con la HAP definen un subtipo molecular de HAP-LES con fenotipo vasculopático, caracterizado por

menor actividad lúpica, HAP como manifestación inicial y peor pronóstico, lo que subraya el potencial de la estratificación genética para afinar el riesgo y orientar estrategias terapéuticas más personalizadas.

Comentarios

Nuestra impresión clínica ha sido siempre que hipertensión pulmonar e inflamación representan dimensiones parcialmente distintas en los pacientes con LES. Este trabajo, el primero que conocemos

que analiza de forma sistemática variantes genéticas raras vinculadas a HAP en el contexto del LES, refuerza esa idea de disociación entre inflamación sistémica y vasculopatía pulmonar. Por una parte, abre la puerta a considerar la genómica como herramienta de estratificación precoz del riesgo de HAP en pacientes con LES; por otra, apoya la diferenciación de fenotipos terapéuticos: en pacientes sin variantes raras en genes relacionados con HAP, la inflamación parece desem-

peñar un papel más relevante y la terapia inmunosupresora intensiva podría ser especialmente beneficiosa si se instaura de forma temprana, mientras que en portadores de variantes raras la vasculopatía intrínseca del lecho vascular pulmonar podría hacer más centrales los fármacos específicos para HAP dentro del esquema terapéutico. El trabajo es metodológicamente complejo y rico en matices, por lo que recomendamos una lectura detenida del original.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

AGUA LIBRE EN EL CÍNGULO DEL HIPOCAMPO COMO BIOMARCADOR RADIOMICO PARA IDENTIFICAR LUPUS NEUROPSIQUIÁTRICO INFLAMATORIO: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE CORTE TRANSVERSAL

Li Z, Li H, Tian B, entre otros. J Autoimmun 2026;160:103560

Este estudio de casos y controles de corte transversal incluyó 33 pacientes con lupus eritematoso sis-

témico neuropsiquiátrico (LESNP) inflamatorio, 24 pacientes con LESNP isquémico y 33 pacientes sin manifestaciones neuropsiquiátricas (no-LESNP) en el momento de su inclusión en el estudio, realizado entre septiembre de 2023 y marzo de 2024. A todos los pacientes se les practicó una prueba de resonancia magnética (MRI) con difusión. Se utilizaron estadísticas espaciales basadas en tractos (TBSS) para comparar las diferencias de la sustancia blanca entre los grupos. Las regiones que mostraron diferencias significativas se utilizaron como

regiones de interés para extraer valores medios de peso de agua libre (AL) ^A. Estas características de imagen se combinaron con indicadores clínicos (edad, puntuaciones del Montreal Cognitive Assessment (MoCA), puntuaciones del Systemic Lupus Erythematosus Diseñase Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)) para construir múltiples modelos de clasificación por aprendizaje automático. El rendimiento del modelo se evaluó mediante validación interna y externa. El análisis TBSS reveló que solo el parámetro de AL mostró diferencias significativas entre

^A Este estudio utiliza estadísticas espaciales basadas en tractos (TBSS) para investigar cambios microestructurales de sustancia blanca en pacientes con LESNP. TBSS es una técnica avanzada de análisis de neuroimagen utilizada para comparar la integridad de la sustancia blanca entre grupos utilizando datos de RMI por difusión. Proyecta mapas individuales de parámetros de difusión (como anisotropía fraccionada [AF]) sobre un esqueleto medio de sustancia blanca, permitiendo comparaciones estadísticas robustas de los voxels (unidad tridimensional [XYZ] que se forma al añadir la tercera dimensión del grosor de corte al píxel), mientras minimiza errores de alineación y efectos de volumen parcial.

pacientes con LESNP inflamatorio y no-LESNP, manifestadas específicamente como valores de AL significativamente elevados en los haces bilaterales del cíngulo del hipocampo. En la validación interna, los clasificadores en el Análisis Discriminante Lineal (ADL), el Boosting Adaptativo (AdaBoost) y la Regresión Logística (LR), mostraron un rendimiento óptimo, con un área bajo la curva (AUC) = 0,910 y precisión de 85,0%. En la validación externa, los clasificadores ADL y LR alcanzaron un valor de AUC más alto, 0,956 y precisión de 92,86%. Los autores concluyen que un aumento del AL en los haces bilaterales del cíngulo del hipocampo de pacientes con LESNP inflamatorio, indican probablemente neuroinflamación, -ya que la imagen de AL es sensible a los aumentos de agua extracelular, debido a la alteración de la barrera hematoencefálica y la infiltración de células inmunes- y que el modelo diagnóstico que combina parámetros del AL de esta región con indicadores clínicos, muestra un fuerte potencial para distinguir LESNP inflamatorio del no inflamatorio.

Comentarios

El LESNP es una manifestación grave del LES, aunque su diagnóstico por neuroimagen sigue siendo un desafío. Este estudio tiene como objetivo explorar el valor de los parámetros del modelo de difusión, corregidos por AL, en la caracterización de alteraciones microestructurales de la sustancia blanca en pacientes con LESNP. Los resultados apoyan su uso como biomarcador radiómico en la investigación clínica y el modelado diagnóstico.

No obstante, la realidad actual del diagnóstico de neuroimagen en el LESNP tiene limitaciones, ya que la RMI convencional carece de datos específicos e indicadores cuantitativos fiables. Este estudio utiliza la medición de la fracción de AL mediante una novedosa técnica de neuroimagen como biomarcador del LESNP. Para ello construyen un modelo diagnóstico que combina parámetros de imagen e indicadores clínicos. Los autores del estudio emplearon múltiples algoritmos de aprendizaje automático para evaluar la eficacia diagnóstica de integrar los parámetros de los cíngulos bilaterales hipocámpales con los indicadores clínicos para la diferenciación de los distintos procesos.

UTILIDAD DE LOS MODELOS EXTENSOS DE LENGUAJE EN LA DIFERENCIACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DE OTROS PROCESOS SIMILARES UTILIZANDO LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ ACR 2019: ANÁLISIS COMPARATIVO

Pratama MZ, Suryana BPP, Wahono CS, et al. Int J Rheum Dis 2026;29:e70713.

En este estudio retrospectivo de exactitud diagnóstica, se incluyeron 100 pacientes seguidos en un centro especializado en reumatología, con 50 pacientes que

tenían un diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico (LES) y otros 50 que presentaban procesos que no eran LES, con patologías como la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, miositis, vasculitis asociadas a ANCA, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad indiferenciada el tejido conectivo y fibromialgia. Se evaluaron los datos clínicos y de laboratorio estructurados, con cuatro modelos extensos de lenguaje (LLM)^B: Deepseek, ChatGPT 4.0, Claude Sonnet 4 y Gemini. Se aplicaron los criterios de clasificación 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) para evaluar la presencia de síntomas y otros hallazgos, y se utilizó un prompt estructurado para que cada LLM analizara los datos y emitiera un diagnóstico binario: LES o no LES. Se calcularon, la exactitud diagnóstica (ED), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y el valor del Área bajo la curva ROC (AUC)^C. Se utilizó la versión 25 del paquete estadístico SPSS de IBM para el análisis. El chatbot de inteligencia artificial Gemini obtuvo la mejor puntuación en sus características operativas, con una exactitud de 96% (IC95%: 91.2-100.0%), sensibilidad del 94% (IC95%: 89.3-98.7%), especificidad de 98% (IC95%: 93.1-100.0%), y un AUC de 0.960. ChatGPT 4.0 y Claude Sonnet 4 mostraron una exactitud comparable. Deepseek registró la menor puntuación en sus resultados. La variabilidad en el ren-

^B Un modelo extenso de lenguaje o LLM (siglas en inglés para Large Language Model), también llamado modelo de lenguaje de gran tamaño o modelo de lenguaje a gran escala, es un modelo de lenguaje de aprendizaje profundo que consta de una red neuronal con muchos parámetros (normalmente miles de millones o más), entrenados en grandes cantidades de texto sin etiquetar, mediante aprendizaje autosupervisado o aprendizaje semisupervisado. Los LLMs surgieron alrededor de 2018 con el primer modelo GPT-1, aunque fue su sucesor, GPT-2, el que obtuvo una atención más generalizada. Esto ha cambiado el enfoque de la investigación del procesamiento del lenguaje natural, alejándose del paradigma anterior consistente en entrenar modelos supervisados especializados para tareas específicas. Cita: Colaboradores de Wikipedia <https://www.wiki/PNcr>. Modelo extenso de lenguaje [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2026 [fecha de consulta: 25 de mayo del 2026].

^C Exactitud diagnóstica: (Verdaderos Positivos + Verdaderos Negativos) / Total de Resultados. Sensibilidad = Verdaderos Positivos / (Verdaderos Positivos + Falsos Negativos). Especificidad = Verdaderos Negativos / (Verdaderos Negativos + Falsos Positivos).

dimiento de diferentes modelos indica que cada uno tiene perfiles cognitivos o capacidades específicas, sugiriendo que una estrategia de ensamblaje de modelos especializados sería más efectiva que buscar un único modelo superior en todos los aspectos. Los autores concluyen que Gemini mostró un potencial significativo para asistir a los clínicos en la diferenciación del LES, con respecto a otros procesos relacionados que comparten una inadecuada regulación del sistema inmune y que puedan parecerse. No obstante, plantean que se requiere una validación prospectiva, en vida real, antes de que estas herramientas puedan integrarse con fiabilidad en la práctica clínica.

Comentarios

El diagnóstico del LES supone un desafío importante para los clínicos en su práctica habitual, en relación con la diversidad de manifestaciones y la superposición que puede darse con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EEAA). Los diferentes LLMs se muestran en la actualidad como asistentes para los clínicos en la toma de decisiones. Este estudio ayuda a evaluar los diferentes LLMs que podrían ser utilizados por los clínicos en su práctica habitual para reducir el tiempo dedicado a categorizar a los pacientes como afectados por una u otra de la EEAA. Sin embargo, la alta precisión no garantiza razonamiento clínico válido, ya que los modelos pueden producir predicciones correctas sin un proceso de razonamiento fiable, lo que representa un riesgo en aplicaciones médicas de alta responsabilidad. La evaluación del razonamiento interno de los LLMs es crucial y las futuras investigaciones deben incluir

análisis de cadenas de pensamiento y validación por expertos para asegurar la calidad del proceso diagnóstico. La utilidad de estos modelos en la práctica clínica puede ser significativa, especialmente para médicos no especializados, facilitando la detección temprana y la derivación oportuna a especialistas, reduciendo retrasos diagnósticos y mejorando la atención. La sensibilidad elevada de modelos como ChatGPT puede ser útil en cribado, aunque su menor especificidad puede generar falsos positivos, mientras que Gemini, con alta especificidad, puede apoyar en confirmaciones diagnósticas. Además, los LLMs tienen potencial en educación médica, generación de casos virtuales y entrenamiento en criterios diagnósticos complejos. No obstante, la muestra del estudio fue pequeña y proveniente de un solo centro, limitando su generalización. Además, los datos utilizados estaban altamente estructurados, no reflejando la complejidad de registros clínicos reales con información no estructurada. Por otra parte, solo se evaluó la respuesta binaria final, sin analizar el proceso de razonamiento interno del modelo. En este sentido, sería recomendable realizar estudios multicéntricos con poblaciones diversas, integrar datos multimodales (imágenes, textos), desarrollar marcos de inteligencia artificial explicable y establecer protocolos para protección de datos, sesgos y responsabilidad clínica. Por tanto, en este momento su uso debe ser complementario y con cautela, dado que la validez del razonamiento y la aplicabilidad en escenarios reales aún requiere validación prospectiva y metodologías que aseguren la calidad del proceso diagnóstico.

IDENTIFICACIÓN BASADA EN APRENDIZAJE AUTOMÁTICO DE LOS PREDICTORES MULTIDIMENSIONALES DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Yetiş A, Canli M, Canli İ, et al. *Medicine* (Baltimore) 2026;105:e49025.

En este estudio de corte transversal, se incluyeron 101 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple (EM). La calidad de vida (QoL) de los pacientes se midió mediante el "MS Quality of Life-54" (MS-QoL-54). También se incluyeron en el análisis las variables demográficas, las características clínicas, el nivel de discapacidad (Expanded Disability Status Scale [EDSS]), la gravedad de la astenia, la calidad del sueño (Pittsburgh Sleep Quality Index), el nivel de depresión (Beck Depression Inventory) y la movilidad funcional (Timed Up and Go test). Las comparaciones entre los valores de las variables se analizaron mediante "Multiple machine learning regression models"^D, incluyendo Linear Regression, Lasso, Elastic Net, Support Vector Machines, Random Forest, and XGBoost, que se desarrollaron y se compararon. La representatividad del modelo se evaluó mediante los estadísticos "raíz del error medio cuadrático" (REMC), el "error absoluto medio" (EAM) y el "coeficiente de determinación" (R²). Los análisis estadísticos y el desarrollo del modelo se realizó usando el "MedCalc Statistical Software" y el programa R. La variable resultado primaria fue la QoL que se utilizó para todos los modelos de regresión. Entre todos los modelos, Lasso regression mostró el mayor rendimiento (REMC=5.02, EAM=4.04,

^D Cuando hablamos de "Modelos múltiples de regresión en aprendizaje automático" (Multiple Machine Learning Regression Models), nos referimos a la estrategia de entrenar, comparar o combinar varios algoritmos diferentes para predecir un valor numérico continuo mediante regresión. En lugar de confiar en un solo método, se analiza un abanico de modelos de regresión para encontrar el que mejor captura las relaciones complejas de los datos.

$R^2=0.86$). La puntuación del EDSS se mostró como el predictor negativo más fuerte de la QoL, seguido de la gravedad de la astenia, la calidad del sueño y el deterioro de la movilidad funcional. Aunque la duración de la enfermedad no se correlacionaba de forma significativa con la QoL en el análisis univariante, sí que mostró una contribución positiva en el modelo multivariante. La depresión mostró una fuerte asociación bivalente, pero tenía una importancia relativamente débil en el modelo predictivo final. Los autores concluyen que la

calidad de vida en sujetos con EM se ve influenciada por la discapacidad, la astenia, la calidad del sueño y la movilidad funcional. También concluyen que las aproximaciones de “aprendizaje automático” proporcionan un marco efectivo para identificar determinantes clave de QoL, lo que podría ayudar en la rehabilitación personalizada y toma de decisiones clínicas en la EM.

Comentarios

Este estudio muestra que la QoL en la EM se asocia a la discapacidad, la astenia y la movilidad funcional.

En este estudio, la regresión Lasso^E se mostró como la más predictiva, obteniendo una clasificación multidimensional de los predictores interpretable. Estos hallazgos sugieren que el aprendizaje automático puede ser útil para explorar las complejas relaciones entre la clínica, la funcionalidad y los factores psicológicos sobre la QoL en la EM. No obstante, dado que solo se ha hecho una validación interna del modelo, sin confirmación con otras bases de datos externas independientes, su aplicabilidad es todavía cuestionable.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina
Borrachero
Garro



Ignacio
Martín
Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

ÓMICAS EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

Cai, Shaozhe, et al." *Chinese Medical Journal* 138.14 (2025): 1665-1675

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una afección autoinmune fibroinflamatoria que ha experimentado una rápida evolución en su investigación. Este artículo detalla cómo las tecnologías de alto rendimiento (“ómicas”) y

el aprendizaje automático están transformando la comprensión de esta patología.

Introducción y panorama general de la IgG4-RD

La investigación de la IgG4-RD comenzó a finales del siglo XIX con descripciones de síntomas y hallazgos físicos. Tradicionalmente, el conocimiento de su mecanismo se basaba en la correlación entre índices de laboratorio clínico y carac-

terísticas patológicas, enfoque que tenía limitaciones para profundizar en los fundamentos moleculares.

Por el contrario, en la actualidad el uso de **técnicas ómicas** permite analizar simultáneamente miles de parámetros, brindando una visión detallada de los procesos biológicos de la enfermedad. Actualmente, se entiende que la patogenia central involucra interacciones intensas entre linfocitos T auto-reactivos (como células CD4+ y T

^E La regresión Lasso (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) es una variante de la regresión lineal tradicional que destaca por una propiedad interesante: es capaz de seleccionar variables de forma automática eliminando las que no aportan valor. Cuando un modelo de regresión lineal estándar tiene demasiadas variables predictoras, tiende a volverse demasiado complejo e intenta ajustarse tanto a los datos de entrenamiento que acaba memorizando el “ruido”, perdiendo precisión cuando se enfrenta a datos nuevos. Además, tener muchas variables hace que el modelo sea difícil de interpretar. La regresión Lasso soluciona esto, añadiendo un “castigo” o penalización a la función de pérdida del modelo (la ecuación que intenta minimizar el error).

foliculares colaboradoras) y subpoblaciones de células B (plasmablastos y células B de memoria). Estas interacciones generan citocinas proinflamatorias y profibróticas, resultando en infiltrados linfoplasmocitarios densos y la característica fibrosis estoriforme.

Aportaciones de los análisis ómicos de población celular o "a Granel" (Bulk)

En los últimos 10 años se han realizado más de 30 estudios que analizan distintos niveles biológicos ("ómicas") para entender mejor la enfermedad.

- **Genética y epigenética (funcionamiento y regulación de los genes):** Se han identificado genes que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, como HLA-DRB1 y FCGR2B. Algunos genes también parecen relacionarse con afectaciones concretas de órganos (por ejemplo, KCNA3 en pancreatitis autoinmune). Además, se han encontrado cambios en la regulación de los genes (metilación del ADN) en células inmunitarias, lo que sugiere mecanismos complejos de enfermedad.
- **Transcriptómica y proteómica (genes y proteínas activos):** Han permitido encontrar posibles biomarcadores (como CXCL13 y eotaxina-3) y detectar vías inflamatorias importantes (como NF- κ B y Rap1). También se han identificado posibles proteínas diana del sistema inmune, como galectina-3 y anexina A11.
- **Metabolómica y lipidómica (metabolitos y lípidos del organismo):** Se han observado cambios en sustancias circulantes en sangre (como lisofosfolípidos y ceramidas) que diferencian a pacientes de personas sanas y que parecen mejorar tras el tratamiento.
- **Glicómica (cambios en la glicosilación de proteínas):** Modificaciones en la estructura de la IgG4 pueden influir en su capacidad para desencadenar inflamación y activar el complemento.

- **Microbioma intestinal:** Se ha encontrado una relación entre alteraciones de la microbiota intestinal y la enfermedad: aumentan algunas bacterias oportunistas (como *Streptococcus*) y disminuyen bacterias beneficiosas que producen butirato.

Todos estos estudios sugieren que la enfermedad no depende de un único mecanismo, sino de la interacción entre genes, sistema inmune, metabolismo y microbiota.

Avances en ómicas de célula única ("single cell")

A diferencia de los estudios tradicionales de ómica de población celular, las ómicas de célula única permiten estudiar cada célula por separado y entender mejor qué células participan realmente en la enfermedad y cómo se comunican entre ellas.

- **Tipos de células implicadas:** Se han identificado grupos concretos de células inmunitarias que parecen tener un papel importante en la enfermedad, especialmente ciertos linfocitos T CD4+ activados y linfocitos T citotóxicos.
- **Comunicación entre células:** Se ha conocido que existe una interacción compleja entre linfocitos T y B, y que diferentes tipos de respuesta inmunitaria actúan juntas potenciando la inflamación.
- **Estudio de receptores inmunitarios (TCR/BCR):** Se ha observado que algunos linfocitos T y B se multiplican de forma clonal en los tejidos afectados.

Además, la IgG4 presenta más cambios adquiridos (hipermutaciones), lo que podría hacer que reconozca mejor determinados autoantígenos. Analizar estos receptores célula a célula también permite identificar anticuerpos anómalos y las moléculas contra las que actúan.

Limitaciones Actuales y el Papel del Aprendizaje Automático

Aunque los estudios ómicos han aportado mucha información, todavía se enfrentan con varias limitaciones y desafíos:

- Pocos pacientes estudiados, lo que dificulta obtener conclusiones sólidas.
- Los estudios se han centrado sobre todo en estudiar genes activos (transcriptómica) y menos otros aspectos biológicos.
- Hay poca información sobre otras células importantes no linfoides, como fibroblastos y macrófagos.
- La mayoría de los estudios son descriptivos y carecen de resolución espacial, lo que impide entender cómo se organiza realmente la lesión.

Para superar estos problemas está cobrando importancia el aprendizaje automático (machine learning), que permite analizar grandes cantidades de datos (big data) y puede ayudar a integrar toda la información biológica y avanzar hacia una medicina más precisa y personalizada.

Perspectivas futuras: Inteligencia artificial (IA) y medicina de precisión

El futuro de la investigación en la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) busca combinar diferentes tipos de información del paciente para entender mejor la enfermedad y personalizar el tratamiento.

Esto incluirá integrar los datos ómicos con disciplinas de inteligencia artificial para analizar imágenes médicas (como TAC o resonancia) y muestras de anatomía patológica, extrayendo información que el ojo humano no siempre detecta y desarrollo de modelos de IA capaces de combinar analíticas, historia clínica, imágenes y datos ómicos para ayudar a reproducir el razonamiento clínico y apoyar la toma de decisiones.

Esta estrategia tiene como objetivo final de avanzar hacia una medicina de precisión, donde el diagnóstico y el tratamiento se adapten a las características biológicas específicas de cada paciente con IgG4-RD, consiguiendo un manejo más eficaz y personalizado de la enfermedad.

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.

SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO TRIPLE M TRAS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS: UNA SERIE DE CASOS DE UN FENOTIPO DE ALTA MORTALIDAD

Osorio MF, Mitta A, Malaguez-Webber F, et al. JACC Case Rep. 2026;108672.

El síndrome de solapamiento Triple M (TMOS, *Triple M Overlap Syndrome*) asociado a inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) se define por la concurrencia de miocarditis, miositis y miastenia gravis (MG) en pacientes oncológicos tratados con estos fármacos. Es un efecto adverso infrecuente, pero potencialmente letal. Aunque los eventos inmunorrelacionados leves se han asociado con mejor respuesta tumoral, un subconjunto puede ser grave. Entre ellos destaca la miocarditis asociada a ICIs, con una incidencia del **0,5%–2%** y una letalidad superior al 40%. El pronóstico empeora cuando coexisten miositis y MG, configurando el TMOS, un cuadro de rápida progresión con arritmias malignas, insuficiencia respiratoria por afectación neuromuscular y deterioro clínico grave a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) preservada, con mortalidades del 37%–60%.

Los autores presentan una serie retrospectiva monocéntrica de 8 pacientes consecutivos tratados con ICIs entre 2023 y 2025. La me-

diana de edad fue de 76 años y el inicio de los síntomas ocurrió a los 14,5 días. Las neoplasias subyacentes fueron melanoma (3), carcinoma renal (2) y cáncer de pulmón, gástrico y prostático (1 cada uno). Los ICIs utilizados fueron nivolumab (4), pembrolizumab (3) e ipilimumab más nivolumab (1).

Todos los pacientes presentaron miositis (debilidad proximal, mialgias, elevación de CK). La afectación cardíaca se manifestó por elevación de troponina y alteraciones eléctricas frecuentes, incluyendo bloqueo auriculoventricular completo, taquiarritmias ventriculares y bloqueo de rama, pese a una función sistólica preservada. La MG se manifestó con síntomas bulbares, oculares y respiratorios, con serología negativa en cinco pacientes. Cinco requirieron ventilación mecánica y uno precisó traqueotomía. Tres desarrollaron BAV completo; tres fallecieron durante la hospitalización y los supervivientes presentaron secuelas relevantes. Un aspecto clave del trabajo es el importante “pitfall” diagnóstico: la LVEF preservada no excluye una miocarditis grave y puede generar una falsa sensación de seguridad.

En esta serie, la discordancia entre biomarcadores muy elevados, inestabilidad eléctrica y ecocardiogramas aparentemente benignos pudo retrasar el reconocimiento de la gravedad.

En cuanto al tratamiento, la monoterapia con corticosteroides, aunque imprescindible como pri-

mera línea, resultó insuficiente: todos los pacientes requirieron escalada inmunomoduladora (IVIG, recambio plasmático, micofenolato, abatacept, rituximab, ruxolitinib). El artículo subraya además un punto clínico crítico: los corticosteroides pueden empeorar transitoriamente la MG, precipitando fallo respiratorio.

Esto obliga a monitorización estrecha y a introducir precozmente terapias no esteroideas que actúen también sobre la fisiopatología miasténica. Los autores concluyen que el TMOS exige reconocimiento precoz, monitorización intensiva y rápida escalada multidisciplinar, especialmente orientada a la disfunción cardíaca. Señalan la necesidad de estudios multicéntricos prospectivos para estandarizar criterios diagnósticos, identificar predictores de respuesta y optimizar estrategias terapéuticas.

Comentarios

Los puntos de control inmunitario (CTLA 4, PD 1, PD L1, LAG 3...) son proteínas reguladoras que modulan la activación de los linfocitos T para preservar la tolerancia. Muchos tumores secuestran estos circuitos mediante la sobreexpresión de ligandos inhibidores como PD L1, bloqueando la señalización efectora y evadiendo la vigilancia inmunológica. Los ICIs —anticuerpos monoclonales como nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab o avelumab— bloquean estas señales

inhibitorias y permiten al sistema inmunitario reconocer y destruir con mayor eficacia las células tumorales. La activación inmunitaria “ampliada”, más allá del objetivo tumoral, puede generar toxicidad inmunomediada. Habitualmente se limita a manifestaciones cutáneas, articulares o endocrinas, pero en ocasiones —pocas, pero decisivas— puede desencadenar complicaciones graves como el TMOS. De ahí la importancia de acumular experiencia, reconocer precozmente estos efectos adversos y definir las mejores estrategias para su neutralización.

El trabajo original es de acceso libre en:

<https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jaccas.2026.108672>

ENSAYO EN FASE 3 DE BREPOCITINIB EN DERMATOMIOSITIS

Vleugels RA, Paik JJ, Bauer Ventura I, et al. *N Engl J Med*. 2026;394:1883-1893.

Los autores inician su trabajo recordando que las terapias actualmente disponibles para la dermatomiositis (DM), combinaciones de glucocorticoides sistémicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no específicos e inmunoglobulina intravenosa, presentan eficacia incompleta, toxicidad relevante y dificultades logísticas en una enfermedad caracterizada por afectación multiorgánica (músculo, piel, articulaciones, pulmón, corazón y tracto gastrointestinal), con elevada morbilidad y discapacidad. Esta situación justifica la búsqueda de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras.

Existe evidencia sólida sobre el papel de diversas citocinas proinflamatorias (interferones tipo I y II, interleucina 6, interleucina 12 e interleucina 23) en la fisiopatología de la DM. La tirosina quinasa 2 (TYK2) y la Janus quinasa 1 (JAK1)

median la señalización de estas citocinas, lo que proporciona una base racional para su inhibición selectiva. Brepocitinib es un inhibidor oral de TYK2 JAK1, primero de su clase, que bloquea vías centrales en la inflamación de la DM.

En este ensayo clínico, VALOR, multicéntrico y multinacional, fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, financiado por Priovant Therapeutics, se incluyeron 241 adultos con DM, asignados en proporción 1:1:1 a brepocitinib 30 mg, brepocitinib 15 mg o placebo durante 52 semanas. Se permitió mantener terapias estándar y se aplicó un protocolo de reducción de glucocorticoides. El criterio principal fue la Puntuación de Mejora Total (Total Improvement Score, TIS), índice compuesto validado (0–100), evaluado en la semana 52. Los criterios secundarios incluyeron actividad cutánea, reducción de glucocorticoides y función física, analizados mediante un plan jerárquico de multiplicidad.

A la semana 52, la TIS media fue de 46,5 con brepocitinib 30 mg, 37,5 con 15 mg y 31,2 con placebo (diferencia 30 mg vs. placebo: 15,3 puntos; IC 95 %, 6,7–24,0; $p < 0,001$). La dosis de 30 mg fue superior al placebo en los nueve criterios secundarios, con mejoras observadas desde la semana 4. Las infecciones graves fueron más frecuentes con 30 mg (10 %) que con placebo (1 %). No se registraron fallecimientos. Los autores concluyen que, en adultos con DM refractaria, brepocitinib 30 mg (pero no 15 mg) proporciona beneficios significativos en actividad muscular y cutánea, reducción de glucocorticoides y discapacidad funcional.

Comentarios

El ensayo VALOR representa un avance relevante en el tratamiento de la dermatomiositis, una enfermedad históricamente huérfana de terapias dirigidas con eficacia demostrada en ensayos de fase avanzada. El diseño robusto, la duración de 52 semanas y la inclu-

sión de una población claramente refractaria aportan solidez a los resultados. La magnitud del efecto con la dosis de 30 mg, consistente en múltiples dominios (muscular, cutáneo, funcional y de ahorro de glucocorticoides), sugiere un impacto clínico real. No obstante, la mayor tasa de infecciones graves obliga a una valoración cuidadosa del perfil beneficio riesgo, especialmente en pacientes con comorbilidades o tratamientos concomitantes. La ausencia de eficacia significativa con 15 mg delimita claramente el rango terapéutico. En conjunto, brepocitinib emerge como una opción prometedora y probablemente la primera terapia oral dirigida con evidencia sólida en DM, a la espera de confirmación en práctica clínica y estudios a largo plazo.

TERAPIA CON CÉLULAS CART UNA NUEVA ESPERANZA PARA MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS REFRACTARIAS

Shan X, Pang F, Wang G et al. *J Transl Med*. 2026 May 18. doi: 10.1186/s12967-026-08262-3.

La revisión sistemática de Shan y colaboradores, procedentes de varias instituciones reumatológicas de Pekín, se presenta aún en versión no editada, con la advertencia de que el manuscrito puede contener errores antes de su publicación definitiva. El trabajo aborda un problema bien conocido: las opciones terapéuticas para las miopatías inflamatorias idiopáticas refractarias siguen siendo escasas y, con frecuencia, incapaces de inducir una remisión sostenida pese al uso combinado de inmunosupresores convencionales y agentes biológicos. En este escenario, la terapia con células T portadoras de receptores quiméricos (CAR-T), ya con-

solidada en hemopatías malignas refractarias, está emergiendo como una estrategia de reinicio inmunitario con potencial aplicación en enfermedades autoinmunes graves.

Los autores revisan de forma clara las bases fisiopatológicas que sustentan esta aproximación: la capacidad de las células CAR-T para penetrar en tejidos, persistir de forma prolongada in vivo y lograr una depleción profunda de células B patógenas, incluidas aquellas responsables de la producción de autoanticuerpos. Sobre esta base conceptual, sintetizan toda la evidencia clínica disponible en miopatías inflamatorias idiopáticas del adulto y pediátricas, con el propósito de sensibilizar a la comunidad reumatológica y ofrecer un marco preliminar para futuras decisiones terapéuticas.

Tras una búsqueda exhaustiva que identificó 454 registros, se seleccionaron diez informes, todos ellos casos aislados o series muy cortas, que en conjunto

incluían doce pacientes: tres con dermatomiositis, cinco con miopatía necrotizante inmunomediada y cuatro con síndrome antisintetasa. Todos habían fracasado a dos o más líneas de tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador y presentaban una actividad clínica y enzimática claramente persistente. En este grupo tan refractario, la terapia CAR-T se asoció con una mejoría rápida de las enzimas musculares y de la fuerza, junto con una desescalada terapéutica significativa que permitió alcanzar remisiones sin fármacos en un número relevante de casos. El perfil de seguridad fue manejable, con predominio de síndrome de liberación de citoquinas de grado 1-2, neurotoxicidad leve y algunas infecciones tratables. Los patrones farmacocinéticos e inmunodinámicos fueron consistentes: expansión temprana in vivo, depleción rápida de células B y reconstitución dominada por fenotipos ingenuos y transicionales.

La experiencia acumulada, aunque todavía limitada, respalda a las células CAR-T como un enfoque experimental prometedor para las miopatías inflamatorias refractarias. Sin embargo, la evidencia disponible se encuentra en una fase muy inicial, condicionada por el escaso tamaño muestral, la heterogeneidad de los objetivos y el corto seguimiento. Será imprescindible disponer de estudios prospectivos con resultados estandarizados, evaluaciones órgano-específicas y una monitorización prolongada de la seguridad antes de considerar su integración en la práctica clínica.

Comentarios

El trabajo es minucioso, ilustrativo y de plena actualidad. Más que desgarrarlo en detalle, hemos preferido destacar sus elementos esenciales y recomendar la lectura íntegra del original, disponible en acceso abierto en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12967-026-08262-3>

SARCOIDOSIS



Agustín Colodro Ruiz

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Universitario de Jaén

SARCOIDOSIS Y SISTEMA NERVIOSO

La afectación del sistema nervioso en la sarcoidosis llega, según distintas series, al 5-10%. Se presentan los resúmenes de 2 artículos sobre este tema que, si bien no son muy recientes, pueden ayudar a tener una idea más precisa de la neurosarcoidosis. El primero hace un repaso de todas las manifestaciones del sistema nervioso, tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP) y el segundo plantea el ob-

jetivo deseable de llegar algún día al diagnóstico de neurosarcoidosis sin necesidad de hacer una biopsia.

NEUROSARCOIDOSIS

Desmond P. Kidd. Journal of Neurology (2024) 271:1047–1055. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12046-w>

Comienza este artículo con una introducción de lo que es la sarcoidosis, las bases genéticas y fisiopatológicas, algunos aspectos

epidemiológicos y la clínica sistémica clásica del debut de la enfermedad, para después centrarse en las MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

La *neuropatía craneal* representa el 50% de todas las manifestaciones neurológicas y surge predominantemente al inicio de la enfermedad sistémica, siendo la neuropatía facial la responsable del 70% de todos los casos y puede ser bilateral y sincrónica, aunque también se observan mononeuropatías secuenciales. La afecta-

ción del *hipotálamo e hipófisis* se manifiesta de forma insidiosa con un panhipopituitarismo progresivo asociado a diabetes insípida. La *paquimeningitis y leptomeningitis* deben ser tratadas de forma precoz y agresiva, especialmente la última. Existe una mayor prevalencia de ictus en pacientes sin otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad ateromatosa. La *hemorragia* es aún menos común y está asociada a leptomeningitis. Puede afectarse la *médula espinal y la cauda equina* en forma de una lesión medular subaguda y las raíces nerviosas individuales pueden verse afectadas; existe un síndrome de radiculopatía torácica en el que los pacientes desarrollan una banda ardiente y disestésica alrededor del pecho. La *neuropatía periférica* representa entre el 5 y el 10% de las series publicadas, predominando una neuropatía sensitiva o sensoriomotora de tipo axonal; la neuropatía de fibras pequeñas es poco común, pero el dolor neuropático distal puede ser intenso. La *afectación muscular* es poco común y responde mal al tratamiento.

En cuanto al DIAGNÓSTICO no existe un biomarcador sanguíneo para las manifestaciones neurológicas. Los cambios en la señal de la resonancia magnética se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y deben considerarse en la decisión sobre cuál es el tratamiento más adecuado y como marcador de la respuesta terapéutica. El LCR está activo en la mayoría de los casos y se correlaciona con la gravedad de las características de la resonancia magnética; las proteínas se elevan y la relación de glucosa LCR/sangre se reduce, a menudo solo hay una linfocitosis leve, las bandas oligoclonales están ausentes en el 75% y se observa una relación elevada CD4/CD8 (al igual que en el lavado broncoalveolar). Actualmente no hay datos suficientes sobre el papel que juega la PET-TC en el diagnóstico y manejo de la neurosarcoidosis, además, rara vez esta técnica es

anormal cuando la resonancia magnética no lo es. Sin embargo, la imagen isotópica sí que es valiosa para establecer el diagnóstico de la sarcoidosis sistémica y localizar un lugar útil para la biopsia.

En el DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL debe tenerse en cuenta que la inflamación granulomatosa se desarrolla en una amplia gama de enfermedades infecciosas e inflamatorias y puede surgir junto a enfermedades neoplásicas (como linfoma, coristomas y carcinomas metastásicos); también en la inmunodeficiencia variable común (CVID), como parte de un síndrome de reconstitución inmune en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y como una complicación de las inmunoterapias modernas (antagonistas de TNF α e IL-6, interferón β , daclizumab y alemtuzumab y con los inhibidores de puntos de control inmunitarios). Finalmente, en la sarcoidosis hay una mayor prevalencia de otras enfermedades inmunológicas (incluida la esclerosis múltiple) y de ciertas infecciones que pueden afectar al sistema nervioso (criptococo, listeria y el virus JC papova).

El TRATAMIENTO debe ser precoz, se requieren **corticosteroides** en dosis altas y el uso temprano de un **agente inmunosupresor**, el metotrexato y el micofenolato son útiles en la manifestaciones neurológicas y la ciclofosfamida ha demostrado reducir las recaídas en las manifestaciones neurológicas graves. El agente bloqueante del TNF α **infliximab** es eficaz en las formas sistémicas, oculares y neurológicas y parece ser el único tratamiento que resuelve la enfermedad leptomeníngica y paquimeningea cerebral y espinal invasiva y resistente a corticosteroides (quienes presentan enfermedad leptomeníngica invasiva de inicio rápido deben ser tratados con anti-TNF α de inmediato). Existen informes aislados de respuesta a **antagonistas de la IL-6 y bloqueadores del CD-20**. El tratamiento de la enfermedad nerviosa periférica no ha sido establecido debido a la escasez de datos, aque-

llos con inflamación granulomatosa en biopsias nerviosas se benefician del tratamiento con esteroides e inmunosupresión; se ha demostrado que el infliximab y las IgIV alivian el dolor en las neuropatías de fibras pequeñas.

MÁS ALLÁ DE LA BIOPSIA EN LA NEUROSARCOIDOSIS: UNA REVISIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN SANGRE Y LCR

Elijah Lackey, Jeffrey Shen, Aditya Sharma, et al. *Journal of Neuroimmunology* 393 (2024) 578394

El diagnóstico de neurosarcoidosis puede ser difícil, lo que requiere un enfoque multifacético para superar los desafíos asociados a su rareza y heterogeneidad. El método de referencia para un diagnóstico definitivo —la biopsia de tejido del SNC— conlleva riesgos inherentes, lo que subraya la necesidad crucial de herramientas de diagnóstico no invasivas.

Décadas de investigación han permitido identificar una serie de biomarcadores moleculares e inmunológicos con potencial para mejorar el diagnóstico de la neurosarcoidosis.

Entre estos marcadores destacan, en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el receptor soluble de la interleucina-2 (sIL-2R), la interleucina-6 (IL-6), la relación CD4/CD8, la neopterinina, el interferón gamma (IFN- γ) y el ligando de quimiocina 2 (CCL2); en suero, la proteína amiloide sérica A1; y, tanto en LCR como en suero, la proteína S100B. Todos ellos han mostrado resultados prometedores para mejorar la precisión diagnóstica. Sin embargo, no son específicos de la neurosarcoidosis y pueden encontrarse elevados en una amplia variedad de enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes. Por ello, su utilidad clínica todavía no está plenamente establecida, debido a su limitada especificidad,

a la escasez de estudios con muestras amplias, a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y a los problemas relacionados con la disponibilidad de estas determinaciones.

Otros marcadores son: la reacción MRZ [producción intratecal de IgG frente al menos dos virus: sarampión, rubeola, zóster –measles (M), rubella (R), and zoster (Z)–], cuya positividad ayuda a descartar neurosarcoidosis, y el nivel de

KL-6 en líquido cefalorraquídeo que está elevado en la neurosarcoidosis [Krebs von den Lungen-6 -KL-6-, una glicoproteína similar a la mucina que está elevada en la sarcoidosis pulmonar].

La interpretación de estos marcadores debe considerar las diferentes presentaciones (leptomeningitis, paquimeningitis o neuropatías craneales) y su relación con la localización y gravedad de la inflamación.

Las limitaciones del estado actual de la investigación subrayan la necesidad de realizar estudios más amplios y específicos que abarquen todo el espectro de presentaciones de la neurosarcoidosis. Un enfoque personalizado para la interpretación de biomarcadores, que considere las diversas manifestaciones de la neurosarcoidosis, es esencial para un diagnóstico preciso y mejores resultados para los pacientes.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

DEL ESCALONAMIENTO TERAPÉUTICO AL CONTROL PRECOZ DE LA INFLAMACIÓN: LAS NUEVAS RECOMENDACIONES EULAR 2025 PARA LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Hatemi G, Ramiro S, Ozguler Y, et al. *Ann Rheum Dis.* 2026 Jun;85(6):1010-1025. doi: 10.1016/j.ard.2026.02.009.

La enfermedad de Behçet representa un desafío terapéutico singular debido a su naturaleza de vasculitis de vaso variable, capaz de afectar territorios arteriales y venosos de cualquier calibre, con manifestaciones clínicas sumamente heterogéneas. Desde la última revisión de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) en 2018, la evidencia científica ha evolucionado sustancialmente. La publicación de ensayos clínicos controlados con terapias biológi-

cas y sintéticas dirigidas, estudios comparativos head-to-head, y datos de vida real sobre mantenimiento y retirada de fármacos, hacían imperativa una actualización.

Este documento, elaborado por un grupo de trabajo multidisciplinar integrado por 29 expertos de 11 países, redefine las estrategias terapéuticas analizando la evidencia más reciente, articulando sus conclusiones en 5 principios generales y 12 recomendaciones específicas.

Los principios generales enfatizan el curso fluctuante de la enfermedad y la necesidad de prevenir el daño orgánico irreversible, subrayando la importancia crítica de descartar imitadores fenotípicos (infecciosos o genéticos como la haploinsuficiencia de A20) antes de intensificar la inmunosupresión.

Las recomendaciones específicas mantienen la conocida estructura en dominios orgánicos, pero con cambios relevantes en su conteni-

do. **La principal novedad es la preferencia por los inhibidores monoclonales del TNF α en pacientes con afectación ocular, vascular o neurológica, tanto en la inducción de la remisión del ataque, con un posicionamiento mucho más precoz, como para el tratamiento de mantenimiento en la prevención de recaídas.** Mientras que en las recomendaciones de 2018 estos agentes se reservaban para casos refractarios a inmunosupresores convencionales, la nueva evidencia ha demostrado su superioridad en conseguir una remisión rápida y sostenida con un perfil de seguridad, además, mejor que ciclofosfamida. Infliximab pasa a considerarse tratamiento de primera línea junto con glucocorticoides a dosis altas en aneurismas arteriales y afectación neurológica parenquimatosa, y se recomienda de forma preferente en la uveítis posterior amenazante para la visión. (Figura 1).

Son más precisos que en 2018 en lo referente a los procedimientos vasculares, que no deben retrasarse tras el inicio inmediato del tratamiento médico. Los aneurismas pulmonares con alto riesgo de hemorragia grave deben ser manejados preferentemente con embolización frente a la cirugía abierta.

Otro cambio importante es la **consolidación de apremilast como alternativa terapéutica en la afectación mucocutánea refractaria a colchicina**. Aunque esta última continúe siendo el tratamiento inicial recomendado por su eficacia, seguridad y bajo coste, los ensayos clínicos han demostrado que apremilast mejora significativamente las úlceras orales y genitales y la calidad de vida de los pacientes, por lo que adquiere un papel destacado en el algoritmo terapéutico. (Figura 2)

La guía también **avanza hacia el concepto de estrategia "treat-to-target"**, proponiendo objetivos de remisión definidos para cada órgano afectado y subrayando la importancia de la monitorización sistemática mediante técnicas específicas, como la angiografía fluoresceínica, la resonancia magnética o la endoscopia, según el órgano afectado.

Excluyen formalmente al interferón-alfa del algoritmo principal de tratamiento a pesar de la eficacia demostrada en varias manifestaciones, debido a su no disponibilidad en Europa, evitando así dar recomendaciones inaplicables.

Quedan **aspectos no resueltos por vacíos críticos de evidencia**, comentan al final. Los inhibidores de IL-1, IL-6 (tocilizumab), IL-12/23 (ustekinumab) o inhibidores JAK, con evidencia limitada a estudios abiertos o retrospectivos de un solo brazo, quedan relegados a escenarios donde el anti-TNF α falla. Persiste la histórica falta de datos que justifiquen el beneficio real de añadir anticoagulantes a la inmunosupresión en la trombosis venosa, manteniéndose como una pauta basada en opinión de expertos, una vez descartada la presencia de aneurismas pulmonares. Siguen sin protocolos objetivos o pautas validadas que guíen la reducción o suspensión gradual de la terapia biológica en la remisión sostenida, debiendo basar las decisiones actuales en criterios puramente empíricos.

Comentarios

La principal aportación de las recomendaciones EULAR 2025 no reside tanto en la incorporación de nuevos fármacos como en el cambio de enfoque que proponen. Frente al modelo escalonado tradicional, las guías apuestan de forma decidida por un control precoz e intensivo de la inflamación en pacientes con afectación orgánica grave, priorizando la prevención del daño irreversible. Este planteamiento, ya defendido en las guías de Behçet refractario publicadas por la SER en 2024 y asumido progresivamente en la práctica clínica, aporta ahora un respaldo institucional clave para evitar retrasos terapéuticos que puedan traducirse en secuelas permanentes. El documento también pone de relieve carencias relevantes, en particular la ausencia de biomarcadores diagnósticos y pronósticos. En este sentido, la agenda de investigación propuesta por los autores constituye otro de sus aspectos más valiosos.

Figura 1

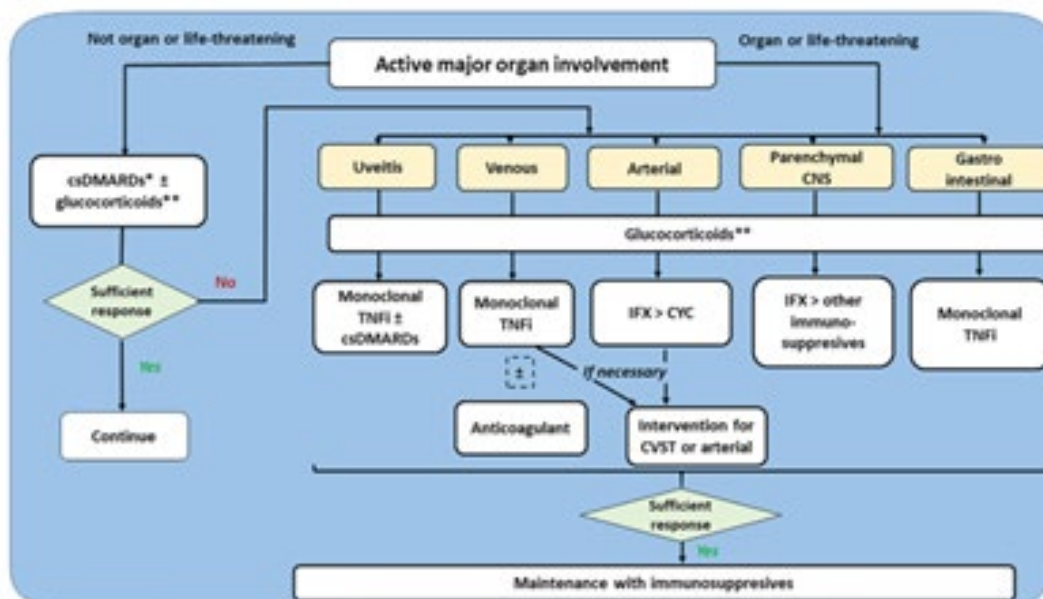
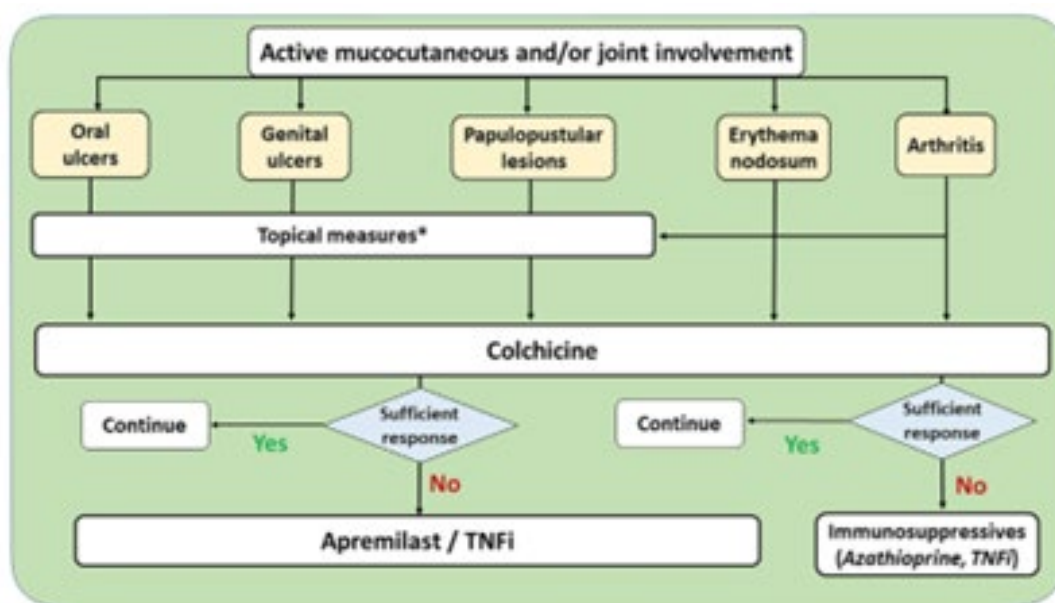


Figura 2



INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA PDE4 DE NUEVA GENERACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET: ENSAYO DE FASE II CON MUFEMILAST

Liu T, Li C, Zheng W, Tang J, et al. Ann Rheum Dis. 2026 Feb 25:S0003-4967(26)00018-X. doi: 10.1016/j.ard.2026.01.014. E

Las manifestaciones mucocutáneas, representadas fundamentalmente por úlceras orales y genitales recurrentes, constituyen la firma clínica de la enfermedad de Behçet y merman drásticamente la calidad de vida de los pacientes. La colchicina es el tratamiento de primera línea para esta indicación por su bajo coste y accesibilidad, aunque una proporción relevante de pacientes no responde lo suficiente. Apremilast, por su parte, marcó un avance como primera pequeña molécula oral dirigida aprobada para esta indicación, si bien su tolerabilidad, especialmente gastrointestinal, exige titulación progresiva y limita su continuidad en algunos casos. Bajo esta premisa se desarrolla mufemilast, un inhibidor selectivo de PDE4 de nueva generación. Aunque comparte con

apremilast la modulación del AMP cíclico y de citocinas proinflamatorias, incorpora cambios estructurales que aumentan su selectividad sobre subtipos de PDE4 implicados en la inflamación cutáneo-mucosa. El estudio evalúa si esta mayor precisión molecular puede ampliar la ventana terapéutica, manteniendo la eficacia sobre las úlceras y reduciendo los efectos adversos limitantes de su predecesor.

Este es un ensayo clínico aleatorizado y controlado de fase II que evaluó la eficacia y seguridad de mufemilast (45 y 60 mg) en pacientes con enfermedad de Behçet y afectación mucocutánea activa refractaria. Los resultados principales revelaron una superioridad estadística y clínicamente significativa mediante el área bajo la curva en el objetivo primario, con reducción drástica y sostenida en el número absoluto de úlceras orales a las 12 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo. Asimismo, se observó una tasa de resolución completa de las úlceras genitales sustancialmente mayor en los brazos activos del fármaco. El dato más destacable del estudio, en consonancia con la hipótesis de diseño, fue su perfil de seguridad, ya que la incidencia

de náuseas, vómitos y diarrea se mantuvo en niveles bajos, sin que se registraran pérdidas de peso clínicamente relevantes ni señales de alerta neuropsiquiátricas, permitiendo pautas de dosificación estables desde el inicio.

Los autores concluyen que mufemilast es un candidato terapéutico oral eficaz y seguro para el manejo de las manifestaciones mucocutáneas activas de la enfermedad de Behçet. Sostienen el concepto de que la inhibición selectiva de la PDE4 de nueva generación consigue replicar, e incluso potenciar, los beneficios clínicos en el control de las aftas orales y genitales recurrentes, mejorando el perfil de tolerabilidad global de los pacientes. Estos datos posicionan a mufemilast como una opción idónea para cubrir la brecha existente entre la colchicina y las terapias biológicas inyectables de alto coste.

Comentarios

Disponer de una alternativa oral dirigida que evite la vía parenteral (anti-TNF α) y que solvente el escollo de la intolerancia digestiva de apremilast es un avance más en el manejo de la aftas orales en la enfermedad de Behçet. Mufemilast

promete simplificar la gestión en consulta, eliminando las pautas de titulación de dosis y reduciendo el fracaso terapéutico por efectos secundarios, ofreciendo una inmunomodulación selectiva atractiva para

el fenotipo mucocutáneo y articular. Queda camino por recorrer. Estamos en un ensayo de fase II, con tamaño muestral pequeño y tiempo de seguimiento limitado. La ausencia de una comparación directa

(*head-to-head*) frente a apremilast deja en el aire, además, la cuantificación exacta de su ventaja, un interrogante que ojalá nos aclaren los futuros ensayos de fase III y los estudios post-comercialización.

TERAPIA CELULAR Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

TERAPIA CELULAR CAR-T CD 19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ENSAYO CLÍNICO EN FASE 1/2

Shan L, Wang Z, Li S, et al. Mol Ther 2026 Apr 3:S1525-0016(26)00264-9.

En esta publicación se describen los aspectos relativos a la eficacia y seguridad de un ensayo en fase 1/2^A de terapia celular CAR-T CD 19 autóloga en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El estudio incluye fases de escalamiento y de expansión, utilizando un diseño del intervalo Bayesiano óptimo de tiempo hasta el suceso en esta fase 1/2 (Clin Cancer Res 2018;24:4921), para asignar las dosis sobre la base de las relaciones riesgo-beneficio. El resultado principal fue la dosis limitante por su toxicidad (DLT) a los 28 días y los efectos adversos a los 30 días

en la fase 1 y la tasa de respuesta global a los 3 y 6 meses en la fase 2. Se incluyeron 18 pacientes, predominantemente pediátricos ($n = 15$), incluyendo 15 con puntuaciones SLEDAI-2K ≥ 4 . No se produjo el evento de DLT y la dosis recomendada para la fase 2 fue de 1×10^6 células CAR-T/kg. Los efectos adversos incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) de grado 1, en 72%, neurotoxicidad (Síndrome de neurotoxicidad asociada a células del efector inmunitario [SNAPEI]), en 17%, e infecciones de grado 1-2 en el 17%. Pasados 3 y 6 meses, de los 15 pacientes con SLEDAI-2K basal ≥ 4 , 9 y 12, respectivamente, consiguieron una respuesta SRI-4, 1 obtuvo un estado de baja actividad (LLDAS) a los 6 meses, y 2 no obtuvieron respuesta. Los tres pacientes con puntuaciones SLEDAI-2K basales < 4 cumplieron la definición de remisión del LES.

Tras una mediana de seguimiento de 10.2 meses, todos los respondedores mantuvieron la respuesta sin necesidad de inmunosupresores (remisión sin medicación), salvo uno que presentó una recidiva. Las células CAR-T se mantuvieron durante una mediana de 56 días, con ablación transitoria de las células B. Los autores consideran que estos resultados indican seguridad y eficacia preliminares de esta forma de tratamiento en el LES, especialmente en pacientes pediátricos, que con frecuencia tienen formas más graves que las que presentan los adultos.

Comentarios

Este estudio incluye un número pequeño, aunque apreciable, de pacientes con LES, con distintas manifestaciones y que habían sido “resistentes” a fármacos inmunosupresores con anterioridad. Aunque algunos pacientes presentaban

^A Estudio en el que se pone a prueba la seguridad, los efectos secundarios y la mejor dosis de un nuevo tratamiento. En los ensayos clínicos de fase 1/2 también se prueba la respuesta al tratamiento nuevo de cierto tipo de cáncer u otra enfermedad. Por lo general, en la fase 2 del ensayo clínico los pacientes reciben la dosis más alta del tratamiento que no causó efectos secundarios perjudiciales en la fase 1 del ensayo clínico. La combinación de las fases 1 y 2 permite que se respondan preguntas de investigación de una manera más rápida o con menos pacientes. También se le llama ensayo clínico de fase I/II y estudio clínico de fase 1/2.

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ensayo-clinico-de-fase-1-2>

baja actividad al inicio del tratamiento, con anterioridad habían acumulado largos periodos de tratamiento con inmunosupresores, por lo que fueron considerados para incluirse en este estudio. En otros, los clínicos consideraron la opción de tratamiento para evitar el acúmulo de lesión orgánica establecida. El diseño del ensayo (TITE-BOIN12 design) permite asegurar la dosis óptima de la intervención, de acuerdo con su toxicidad y eficacia y acortar el tiempo de desarrollo del proceso de investigación. No se presentaron problemas importantes con el SLC o el SNACEI, como sí se ha descrito con frecuencia en el manejo de la leucemia linfocítica aguda tratada con esta terapia, pero que no se ha observado en pacientes con enfermedades autoinmunes (N Engl J Med 2024;390:687). No obstante, como se ha comentado, el estudio incluye pocos pacientes con escasa actividad en algunos de ellos, un periodo corto de seguimiento y no hay grupo de comparación, todo lo cual es importante a la hora de interpretar los resultados obtenidos.

COINFUSIÓN DE CÉLULAS CAR-T FRENTE AL CD19 Y EL BCMA PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO: ENSAYO EN FASE I

Feng J, Huo D, Hong R, et al. Nat Med 2025;31:3725–3736.
ClinicalTrials.gov identifier: NCT05030779.

En el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) refractario los autores plantean que las células B CD19+ de sangre periférica y las células plasmáticas CD19-BCMA+ de larga supervivencia de la médula ósea, son fuentes productoras de autoanticuerpos, lo que les hace pensar en un “objetivo diana” de tratamiento dual, dirigido frente a ambas moléculas, CD19 y BCMA. Esta

publicación refiere los resultados del tratamiento de una cohorte de pacientes (14 mujeres, un hombre) en un ensayo clínico en fase 1, con escalamiento de dosis, de la coinfusión de células T autólogas con receptor quimérico (CAR-T) anti-CD19 y anti-BCMA, previa linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida. El objetivo primario fue establecer el límite de las dosis de toxicidad (LDT) en los primeros 28 días y los eventos adversos a las 12 semanas. Los objetivos secundarios incluían la consecución del Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) y la remisión DORIS en 12 semanas, así como la persistencia “in vivo” de las células CAR-T a las 24 semanas. Otros resultados exploratorios fueron, la duración post-infusión de la depleción de células B y el tiempo de recuperación, la cinética de la reconstitución inmune y los cambios longitudinales de los títulos de autoanticuerpos y las concentraciones de inmunoglobulinas tras el tratamiento CAR-T. Durante una mediana de 712 días de seguimiento (rango, 613–1.134), no se produjeron situaciones de LDT. Se desarrolló síndrome de liberación de citoquinas grado 1 en 86.7% de los pacientes, sin neurotoxicidad o fallecimientos relacionados con el tratamiento. El efecto adverso de grado 3 o mayor más frecuente fueron, la neutropenia (100%), trombopenia (40%) y anemia (13.3%), que revirtieron con el tratamiento de soporte. En la semana 12, 12 de los 15 pacientes (80%) alcanzaron tanto los criterios LLDAS como la remisión DORIS. El análisis multiómico confirmó la eliminación de los clones CD19+BCMA+ autorreactivos, la reconstitución de las células B IgM/IgD iniciales y una regulación a la baja duradera de las firmas estimuladas por el interferón y BAFF-dependientes, indicativo de una homeostasis inmune mejorada. La monitorización longitudinal de tres pacientes durante un año mostraron la erradicación sostenida de los clones patogénicos, sugiriendo la curación potencial. Los autores concluyen que el tratamiento CAR-T

dual, anti-CD19/anti-BCMA se demuestra seguro y promete aportar eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con LES refractario. Estos resultados avalan el desarrollo futuro de esta forma de tratamiento en pacientes con LES.

Comentarios

Los linfocitos B CD19+ de sangre periférica y las células plasmáticas CD19-BCMA+ de larga supervivencia de la médula ósea, son fuentes determinantes de la producción de anticuerpos, lo que hace pensar que puedan ser buenos candidatos para el tratamiento de los pacientes con LES. En este ensayo clínico, el tratamiento con células CAR-T duales, anti-CD19/anti-BCMA es eficaz y seguro. Demuestran una mejoría apreciable de los indicadores de actividad, con efectos adversos, citopenias en sangre periférica, tolerables y tratable. Los beneficios pudieron observarse en la monitorización de algunos pacientes tras un año de su seguimiento.

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA CON CÉLULAS CART-T ANTI-BCMA

Hu Z, Cai S, Yu Y, et al. Ann Rheum Dis 2025;84:1675-1683

Este estudio trata de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de la nefritis lúpica (NL) refractaria con células T portadores del receptor del antígeno quimérico (CAR-T), frente al antígeno de maduración de las células B (BCMA) (anti-BCMA CAR T). Se trata de un ensayo clínico abierto, de un solo brazo. Las células CAR-T se infundieron tras un proceso previo de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina. Se siguió la evolución de los pacientes con evaluaciones clínicas y registro de índices de laboratorio. Se realizaron biopsias renales repetidas con secuenciación de RNA de célula individual en algunos pacientes para evaluar la eficacia terapéu-

tica. La variable resultado principal fue la dosis de seguridad de una infusión única, así como la presencia de efectos adversos, mientras que las variables secundarias se centraron en la eficacia de la intervención (cambios en SLEDAI-2K). Se incluyeron siete pacientes con NL confirmada por biopsia, con una media de seguimiento de 9 meses, en los que las células B de sangre periférica habían sido eliminadas de forma eficaz en el primer mes tras la infusión de los linfocitos CAR-T anti-BCMA, con restablecimiento dentro del tercer mes, excepto en un paciente. En el estudio se observó hipogammaglobulinemia con frecuencia. Hubo un solo caso con síndrome de liberación de citoquinas de grado 1, sin que se detectara ningún síndrome de neurotoxicidad, ni infecciones graves. La puntuación SLEDAI-2K disminuyó desde una mediana de 18 puntos (rango 10-22) basales hasta 0 (rango 0-4) en el momento del último control, con 5 de los 7 pacientes alcanzando la definición de remisión completa para el lupus eritematoso sistémico (DORIS). Se observó un descenso del depósito de inmunocomplejos, reducción de la abundancia clonal y alivio del estado proinflamatorio de los linfocitos de sangre periférica en las biopsias y los análisis transcriptómicos. Los autores concluyen que el tratamiento con linfocitos CAR T anti-BCMA puede ayudar en los pacientes con NL, induciendo y manteniendo una situación de remisión de la enfermedad de forma segura y efectiva, lo que indica las posibilidades de esta estrategia dirigida solo frente al BCMA para tratar las enfermedades autoinmunes con respuesta inmune humoral alterada a través de los productos CAR.

Comentarios

El mejor conocimiento de los mecanismos de la respuesta inmune (RI) permite plantear tratamiento específico en sus diferentes apartados. La redirección de los linfocitos T citotóxicos (células CAR-T) frente a componentes específicos de la RI, como los linfocitos B o las

células dendríticas, implicados en la respuesta humoral, puede ser de utilidad en el manejo de las enfermedades autoinmunes con alteraciones de esta área de la RI. El BCMA se expresa en las células productoras de anticuerpos, así como en algunos subgrupos de células B maduras, lo que es destacable por las posibilidades terapéuticas que se plantean, con la eliminación de las células B y las células plasmáticas (Nat Med 2025;31:3725). En este caso, se indujo una remisión profunda y duradera de las células plasmáticas. Estos resultados verifican, por una parte, el papel fundamental de las células productoras de anticuerpos de larga supervivencia en la persistencia de la enfermedad y, por otra, que el empleo de tratamientos convencionales, cuya penetración en los tejidos es limitada, puede suponer que no se consiga una eliminación efectiva de las poblaciones celulares productoras de dichos autoanticuerpos.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES: MECANISMOS, TRANSLACIÓN CLÍNICA Y FUTURAS DIRECCIONES

Ding S, Wu S, Cui Y, et al. Stem Cell Res Ther 2026;17:217.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada fundamentalmente por la pérdida de la auto-tolerancia, lo que supone la producción de autoanticuerpos e inflamación generalizada que afecta a múltiples órganos y sistemas corporales. Una dificultad clínica significativa en el manejo de esta enfermedad es la ausencia de opciones efectivas en los casos de refractariedad al tratamiento, lo que supone la búsqueda de tratamientos alternativos novedosos. Entre ellos, las células madre estromales

mesenquimales (CMEM) han recibido una atención significativa debido a sus potentes capacidades inmunorreguladoras y de reparación tisular, resaltando su potencialidad como tratamiento viable. En esta revisión se evalúa de forma crítica el potencial de la CMEM para resolver las necesidades pendientes de satisfacer en el tratamiento del LES, con la evaluación de sus mecanismos inmunomoduladores, eficacia clínica y seguridad. CMEM pueden restablecer la tolerancia inmunológica mediante la interacción coordinada con las células T y B, los macrófagos, y las células dendríticas, especialmente facilitada por la secreción de factores solubles y la liberación de vesículas extracelulares. En las formas graves de LES, el trasplante alogénico de células madre mesenquimales ha demostrado capacidad para inducir una remisión duradera, restaurar la función orgánica y mejorar las tasas de supervivencia, añadiendo un perfil de seguridad razonable. No obstante, esta área de conocimiento todavía debe responder a aspectos relativos a la estandarización del producto y la evaluación de su seguridad a largo plazo. Soluciones de próxima generación con ingeniería CMEM, productos de células madre pluri-potenciales inducidos-derivados de células madre estromales mesenquimales y tratamientos basados en vesículas pueden mantener el potencial para su uso en una nueva era de tratamiento personalizado del LES.

Comentarios

El trasplante de CMEM puede representar un nuevo paradigma en el tratamiento del LES, especialmente en pacientes con formas graves refractarias. Su eficacia es destacable por los múltiples mecanismos de actuación, que incluyen el restablecimiento del balance inmune, a través de la modulación de los linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas, promoviendo la reparación celular. Existen evidencias clínicas consistentes demostrativas de que la infusión de CMEM

alogénicas puede inducir remisión clínica mantenida, mejoría significativa de la función orgánica y aumento importante de la supervivencia, mientras se mantiene la seguridad al corto-medio plazo. Los autores de esta publicación de actualización plantean que el desarrollo a gran escala de ensayos controlados aleatorizados es imperativo con el objetivo de establecer la eficacia terapéutica y optimizar los protocolos clínicos.

CÉLULAS CAR-T EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Rosetti F, Madera-Salcedo IK, Cenobio LA, et al. *Autoimmun Rev* 2026;25:104111.

El receptor quimérico del antígeno de las células T (CAR-T) es un avance terapéutico desarrollado mediante la modificación genética de dichas células T, de forma que expresan un receptor sintético que se redirige frente a dianas celulares específicas (en el artículo se detallan las características moleculares del CAR, los cambios desarrollados en su elaboración, la metodología general en su manufactura y el historial de su desarrollo para la aprobación por la FDA en los últimos 50 años). Las células CAR-T anti-CD 19, aprobadas para su empleo en pacientes con neoplasias de las células B, han demostrado una eficacia destacable en pacientes con enfermedades autoinmunes graves refractarias, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES). Se refiere el empleo de esta técnica en el LES, Esclerodermia, artritis reumatoide,

procesos neurológicos, síndrome anti-sintetasa y formas graves de dermatomiositis. Además, se trata sobre los mecanismos a través de los cuales se consigue su efectividad clínica, con una breve revisión de hacia donde se dirige este tipo de intervención. Aunque las células CAR-T son una nueva forma de tratamiento en la EAS y sus efectos a largo plazo no están todavía aclarados, parece que representan una promesa para el manejo clínico de las formas graves de patología autoinmune y pueden ser una nueva ventana para la comprensión de la patogénesis de la autoinmunidad sistémica.

Comentarios

El propósito de esta revisión literaria ha sido describir los aspectos fundamentales de las células CARs y CAR-T y la experiencia de su uso en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Las células CAR-T representan un nuevo paradigma en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Su capacidad sin precedentes para eliminar la memoria autoinmune e inducir remisión de las enfermedades ha supuesto la apertura de una nueva era en la comprensión del proceso de la autoinmunidad y del manejo de pacientes con formas refractarias de su enfermedad. En algunas enfermedades autoinmunes, el desarrollo de las células CAR-T con nuevas especificidades podrían suponer la eliminación selectiva de la autoinmunidad, sin gran disrupción de la memoria inmunológica. En otros casos, en los que la pérdida de la tolerancia inmune es más extensa, la capacidad de las células CAR-T de eliminar clones de células autoinmunes puede ser una estrategia de utilidad.

EFICACIA DE LA TERAPIA BASADA EN CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Yang X, Shi C, Wu Z, et al. *Int Dent J* 2026;76:109688.

Esta revisión sistemática con metaanálisis, tuvo como objetivo la valoración de la eficacia de la terapia celular con células madre mesenquimales (CMMs) en ratones con síndrome de Sjögren. El estudio se registró en PROSPERO^B (CRD42023471348) y se elaboró de acuerdo con la guía PRISMA^C. Los autores realizaron una búsqueda completa en PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library y Web of Science hasta mayo del 2025. Se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios para valorar los cambios en la tasa de flujo salival (TFS), infiltración inflamatoria y expresión de citoquinas. Localizaron un total de 25 estudios que cumplían los criterios de inclusión. El análisis combinado mostró que las CMMs, los exosomas derivados de CMMs y un medio condicionado por CMMs, mejoraban de forma significativa la TFS (diferencia media estandarizada = 3.19, IC95% 2.50-3.88, $p < 0.001$) y disminuyeron el infiltrado inflamatorio (diferencia media estandarizada = -2.04, IC95% -2.66-1.43, $p < 0.001$). Las terapias basadas en CMMs disminuyeron los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6 e interferón-gamma) y aumentaron la IL-10. La exploración de la heterogeneidad de los resultados indicaba que el tipo de CMMs y las dosis utilizadas influyeron en

^B PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), establecida en febrero de 2012, es una base de datos internacional diseñada para el registro prospectivo de revisiones sistemáticas, abarcando áreas temáticas que incluyen disciplinas clínicas, quirúrgicas y de salud pública, entre otras (CIR ESP 2024;102:386-388).

^C PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), publicada en 2009, se diseñó para ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a documentar de manera transparente el porqué de la revisión, qué hicieron los autores y qué encontraron (Rev Esp Cardiol 2021;74:790-799).

los resultados de la TFS, que el tipo de intervención CMMs afectó al infiltrado inflamatorio y los niveles de IL-6, y que la dosis de CMMs influyó en los niveles de IL-10. Los autores concluyen que las terapias basadas en CMMs, muestran potencial para el tratamiento del Síndrome de Sjögren en modelos animales, mejorando la secreción salival, reduciendo la inflamación y modulando las citoquinas inmunes. Se detecta una importante heterogeneidad a través

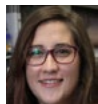
de los diferentes estudios, lo que indica la necesidad de desarrollar protocolos estandarizados, tales como la fuente de origen de la CMMs, la dosis y la duración del tratamiento antes de la traslación a la clínica de estas experiencias.

Comentarios

Aunque las terapias basadas en CMMs se han utilizado en otras enfermedades autoinmunes sistémicas en seres humanos, no es el

caso para el síndrome de Sjögren. Este es el motivo de incluir esta publicación en nuestra revista, en la que habitualmente se hace referencia a situaciones presentes en seres humanos. No obstante, interesa destacar que es una posibilidad que existe, probablemente para un futuro más próximo de lo que ahora podemos plantear. La información preclínica debe ser el soporte de estas formas de intervención aplicadas a la clínica.

GENÉTICA



Ma Inmaculada
Rodríguez
Martín



Marialbert
Acosta
Herrera



Javier
Martín
Ibáñez

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

REGIONES AUTOSÓMICAS DE SUSCEPTIBILIDAD A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA ESPECÍFICAS POR SEXO: UN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO

Rodríguez-Martín I, Kerick M, Rangel-Peláez C, et al., *Lancet Rheumatol.* 2026;8(6):e438-e450. doi:10.1016/S2665-9913(25)00376-5

La esclerosis sistémica (ES) presenta importantes diferencias entre sexos. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, su prevalencia es considerablemente mayor en mujeres que en hombres. Sin embargo, los hombres suelen desarrollar formas más graves de la enfermedad y presentan una mayor mortalidad. Estas diferencias se han atribuido tradicionalmente a múltiples factores, entre ellos la influencia de las hormonas sexuales, los cromosomas sexuales y las diferencias en la respuesta inmunitaria. Aunque la contribución de las variantes ge-

néticas autosómicas a la susceptibilidad de la ES está bien establecida, apenas se ha explorado si dicho riesgo genético difiere entre hombres y mujeres, ya que la mayoría de los estudios han analizado ambos sexos de forma conjunta.

Con el objetivo de identificar variantes genéticas fuera de los cromosomas sexuales cuyo efecto sobre la susceptibilidad fuera diferente entre hombres y mujeres con la enfermedad, los autores realizaron el primer estudio de asociación de genoma completo (GWAS) estratificado por sexo en pacientes con ES. El trabajo incluyó 10.653 pacientes con ES (1.556 hombres y 9.097 mujeres) y 18.043 controles (6.990 hombres y 11.053 mujeres).

El análisis reveló ocho regiones de susceptibilidad con efectos dependientes del sexo. En los hombres se observó una asociación con *BCL11A*, mientras que en las mujeres se identificaron siete regiones genómicas, incluyendo dos nuevas asociaciones en los genes *IRF4* y *RPL3-PDGFB*. Las otras cinco ya

habían sido previamente descritas como factores de riesgo para la enfermedad, pero este estudio mostró su asociación como específica de mujeres. Además de mostrar el potencial regulador de las variantes asociadas, los autores realizaron un análisis de expresión génica para validar la contribución dependiente del sexo a la ES de los genes descritos. Entre ellos destacó *IL12RB2*, el cual participa en la vía inflamatoria de la interleuquina 12, previamente asociada a la enfermedad. Otro de los genes identificados en el análisis de expresión fue *UBL7*. Al igual que los genes *IRF4* e *IRF8*, también identificados en este estudio como específicos de mujeres, está implicado en la señalización de la vía del interferón. Por último, mediante un análisis de reposicionamiento farmacológico basado en la evidencia genética obtenida, los autores identificaron fostamatinib y dasatinib como posibles candidatos terapéuticos cuya utilidad podría explorarse desde una perspectiva dependiente del sexo.

En conjunto, este estudio identificó variantes genéticas de susceptibilidad a la ES específicas del sexo e integró evidencia funcional, respaldando la relevancia biológica de las regiones genéticas identificadas y ampliando el conocimiento sobre la patogénesis de la enfermedad.

Comentarios

Este estudio demostró la importancia de incorporar el sexo como una variable biológica en los estudios de asociación genética de la ES. Mediante un análisis estratificado por sexo, los autores identificaron nuevas regiones de susceptibilidad específicas para hombres y mujeres y reinterpretaron otras previamente consideradas factores de riesgo generales como asociaciones específicas de mujeres. En conjunto, estos hallazgos pusieron de manifiesto que parte de la arquitectura genética de la enfermedad no se identifica cuando ambos sexos se analizan de forma conjunta.

Especialmente destacable resultó la identificación de *BCL11A* como región de susceptibilidad específica en hombres. Este hallazgo adquirió mayor relevancia al considerar que esta asociación había pasado completamente desapercibida anteriormente y se identificó pese al menor tamaño muestral de la cohorte masculina, una limitación inherente a la epidemiología de la enfermedad que redujo la potencia estadística para detectar asociaciones. Por ello, es posible que la contribución genética específica del sexo masculino esté infraestimada y que futuros estudios colaborativos de mayor tamaño identifiquen nuevas asociaciones.

Los resultados también aportaron una nueva perspectiva para interpretar las diferencias entre sexos características de la enfermedad. Este trabajo complementó las hipótesis anteriores, mostrando que las variantes autosómicas también pueden contribuir de forma diferencial a la susceptibilidad de la

enfermedad. En este contexto, resultó especialmente interesante la implicación de la vía del interferón. Si bien se habían descrito diferencias entre sexos en esta ruta, este estudio sugirió por primera vez que parte de esa diferencia podría tener un componente de susceptibilidad genética además de la atribuida a los cromosomas sexuales.

Este trabajo representó un paso importante hacia una comprensión más precisa de la heterogeneidad biológica de la ES. Además, mostró que el sexo no debe considerarse únicamente una variable de ajuste estadístico, sino una variable biológica que puede modificar el efecto de las variantes genéticas sobre la susceptibilidad a la enfermedad. En este sentido, constituyó un ejemplo de cómo un cambio en el diseño de los análisis puede revelar información biológica que permanece oculta en los enfoques convencionales y abrió nuevas oportunidades para comprender las diferencias sexuales en las enfermedades autoinmunes.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda



Nuria
Monteagudo
Martínez

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

SUPERVIVENCIA DE INFLIXIMAB Y FACTORES PREDICTIVOS DE DISCONTINUACIÓN TRAS 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Talarico R, Sulis A, Di Cianni F, et al.
Front Immunol. 2025; 16:1726690.

Los inhibidores del TNF han modificado de forma sustancial el pronóstico de la enfermedad de

Behçet (EB), especialmente en pacientes con afectación ocular, neurológica, vascular o enfermedad mucocutánea refractaria. Sin embargo, la información disponible sobre la persistencia a largo plazo del tratamiento con infliximab en condiciones de práctica clínica sigue siendo limitada. La supervivencia o persistencia del fármaco es un desenlace especialmente relevante en práctica clínica, porque integra eficacia, seguridad, tolerabilidad y continuidad asistencial.

En este estudio monocéntrico, retrospectivo-prospectivo, los autores analizaron la evolución de 60 pacientes con EB tratados con infliximab entre 2004 y 2024. El objetivo principal fue evaluar la supervivencia del tratamiento, las causas de discontinuación, la respuesta clínica medida mediante el índice *Behçet's Disease Current Activity Form* (BDCAF) y los posibles factores asociados a la suspensión del fármaco. La mediana de duración del tratamiento fue de 37 meses.

La retención terapéutica alcanzó el 78,3% al año y el 63,3% a los dos años, aunque descendió hasta el 35% a los cinco años. La mayoría de las suspensiones ocurrieron tras los dos primeros años de tratamiento y estuvieron motivadas principalmente por pérdida secundaria de eficacia, aparición de nuevas manifestaciones de la enfermedad o reacciones alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad tendieron a aparecer precozmente, mientras que la pérdida de eficacia se observó fundamentalmente durante el seguimiento prolongado.

Desde el punto de vista clínico, infliximab consiguió una reducción media de cuatro puntos en la puntuación BDCAF, siendo la mejoría más marcada en los pacientes con mayor actividad inflamatoria basal. Los pacientes que continuaban el tratamiento al finalizar el seguimiento alcanzaron con mayor frecuencia remisión clínica y respuesta mayor que aquellos que lo suspendieron. Además, el estudio identificó la menor edad y el sexo femenino como factores asociados a un mayor riesgo de discontinuación, si bien los propios autores recomiendan interpretar estos resultados con cautela debido al reducido tamaño muestral y al número limitado de eventos.

Otro aspecto interesante es la evolución de las indicaciones de infliximab a lo largo de las dos décadas analizadas. Mientras que inicialmente su utilización se reservaba casi exclusivamente para formas graves con afectación de órganos mayores, en los últimos años se observa una extensión progresiva de su empleo hacia pacientes con enfermedad mucocutánea refractaria, reflejando tanto la mayor experiencia clínica como la consolidación de las recomendaciones internacionales.

Comentarios

Este trabajo constituye una de las series de práctica clínica real con mayor seguimiento publicadas sobre infliximab en enfermedad de

Behçet y aporta información especialmente valiosa sobre la persistencia terapéutica, un indicador que integra simultáneamente eficacia, seguridad, tolerabilidad y aceptación del tratamiento en condiciones reales de utilización. A diferencia de los ensayos clínicos, la supervivencia del tratamiento refleja el comportamiento global del fármaco durante años de seguimiento y representa uno de los indicadores de mayor interés para la toma de decisiones en práctica clínica real.

Uno de los aspectos más interesantes del estudio es que demuestra que la pérdida de persistencia no depende exclusivamente de una disminución de la eficacia clínica. Mientras que las reacciones alérgicas se concentran durante los primeros meses de tratamiento, la pérdida secundaria de eficacia y la aparición de nuevas manifestaciones clínicas aparecen fundamentalmente tras exposiciones prolongadas, reflejando probablemente la evolución natural de una enfermedad caracterizada por su afectación multisistémica y por la posibilidad de desarrollar nuevos dominios clínicos a lo largo del tiempo. Este hallazgo resulta especialmente relevante porque evita interpretar de forma errónea estas nuevas manifestaciones como fenómenos paradójicos inducidos por el anti-TNF.

Estos resultados apoyan la necesidad de realizar una reevaluación periódica del tratamiento, no únicamente basada en la persistencia, sino también en la evolución de cada uno de los órganos afectados. En la enfermedad de Behçet, el mantenimiento de la respuesta mucocutánea no garantiza necesariamente el control de otras manifestaciones sistémicas, por lo que la valoración clínica debe continuar siendo multidisciplinar durante todo el seguimiento.

La evolución observada en las indicaciones de infliximab durante las dos últimas décadas también merece especial atención. El estu-

dio pone de manifiesto el cambio progresivo desde un empleo casi exclusivo en pacientes con afectación ocular o neurológica grave hacia una utilización creciente en enfermedad mucocutánea refractaria. Esta transición refleja la consolidación de la evidencia clínica, la mayor experiencia acumulada por los especialistas y la actualización de las recomendaciones internacionales, permitiendo un uso más precoz del tratamiento biológico en pacientes con enfermedad persistente y elevada carga inflamatoria.

El estudio presenta limitaciones derivadas de su diseño observacional, unicéntrico y del reducido tamaño muestral. Además, no analiza de forma específica el posible impacto de tratamientos biológicos previos ni de la inmunosupresión concomitante sobre la supervivencia de infliximab, factores que probablemente condicionan parte de la variabilidad observada. No obstante, el prolongado periodo de seguimiento, la inclusión consecutiva de pacientes y la utilización sistemática del índice BDCAF convierten esta cohorte en una de las experiencias más representativas disponibles sobre el comportamiento de infliximab en enfermedad de Behçet en condiciones reales de utilización.

En conjunto, este trabajo confirma que infliximab continúa siendo una alternativa terapéutica de referencia en pacientes con enfermedad de Behçet grave o refractaria, manteniendo un perfil favorable de eficacia y seguridad a largo plazo. Desde nuestra perspectiva, la principal aportación del estudio radica en demostrar que la evaluación del tratamiento no debe limitarse a la respuesta inicial, sino incorporar indicadores de persistencia, motivos de discontinuación y evolución clínica longitudinal que permitan optimizar la selección de pacientes, la secuencia de terapias biológicas y el uso eficiente de los recursos sanitarios.

RITUXIMAB FRENTE A OCRELIZUMAB EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

Torkildsen Ø, Brustad HK, Høgestøl EA, et al. *N Engl J Med*. 2026; 395:44-53.

¿Es rituximab una alternativa a ocrelizumab? Este es un primer ensayo clínico comparativo entre dos terapias anti-CD20 en esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 constituyen actualmente una de las estrategias terapéuticas de alta eficacia más relevantes para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Ocrelizumab cuenta con indicación autorizada, mientras que rituximab se utiliza ampliamente fuera de ficha técnica en numerosos países debido a su eficacia demostrada y a su menor coste. Sin embargo, hasta la fecha no existían ensayos clínicos aleatorizados que comparasen directamente ambos fármacos.

La comparación entre ambos fármacos se sustentaba fundamentalmente en estudios observacionales, potencialmente afectados por confusión residual, heterogeneidad en dosis y diferencias en monitorización. El estudio OVERLORD-MS es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad realizado en Noruega y Suecia, que incluyó 216 pacientes con EMRR de reciente diagnóstico y actividad inflamatoria reciente, sin exposición previa a tratamientos modificadores de la enfermedad. Los pacientes fueron en proporción 3:2 a rituximab u ocrelizumab, administrados por vía intravenosa cada seis meses durante 24 meses.

El objetivo principal fue demostrar la ausencia de nuevas lesiones o del aumento de lesiones en secuencias T2 de resonancia magnética entre los meses 6 y 24 del tratamiento, con un margen predefinido de no inferioridad de -10 puntos porcentuales. Entre los meses 6 y 24, la probabilidad estima-

da de permanecer libre de nuevas lesiones en resonancia magnética fue del 92,2% en el grupo tratado con rituximab y del 94,8% en el grupo de ocrelizumab. La diferencia absoluta entre ambos tratamientos fue del -2,6%, con un intervalo de confianza del 95% entre -9,4 y 4,3, cumpliéndose el criterio preespecificado de no inferioridad. Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de estos resultados. Las variables clínicas secundarias mostraron un comportamiento similar en ambos grupos. La tasa anualizada de brotes fue muy baja (0,09 con rituximab y 0,04 con ocrelizumab), más del 90% de los pacientes permanecieron libres de recaídas durante el seguimiento y no se observaron diferencias relevantes en progresión de la discapacidad, mejoría funcional ni rendimiento cognitivo. Asimismo, no se detectaron diferencias apreciables en la evolución de la atrofia cerebral. La progresión confirmada de la discapacidad fue infrecuente, la mejoría funcional y el rendimiento cognitivo fueron comparables y no se observaron nuevas lesiones captantes de contraste durante el seguimiento disponible.

Debe señalarse, no obstante, que el estudio no estaba dimensionado para demostrar diferencias en estas variables secundarias. En cuanto a la seguridad, la incidencia de acontecimientos adversos graves fue comparable entre ambos tratamientos (8% con rituximab y 7% con ocrelizumab). Las infecciones fueron más frecuentes con rituximab (82% frente a 69%), aunque en su mayoría correspondieron a infecciones leves del tracto respiratorio superior y la frecuencia de infecciones graves fue similar en ambos grupos. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron similares (23% con rituximab y 25% con ocrelizumab), no se observaron reacciones anafilácticas ni infecciones oportunistas, y la hipogammaglobulinemia fue infrecuente. No se registraron fallecimientos durante el estudio.

Comentarios

Este ensayo constituye un punto de inflexión en la evaluación de los anti-CD20 en esclerosis múltiple remitente-recurrente, al aportar la primera comparación aleatorizada, doble ciego y directa entre rituximab y ocrelizumab en pacientes RRMM de reciente diagnóstico. Su principal valor no es únicamente demostrar la no inferioridad radiológica de rituximab, sino ofrecer evidencia comparativa de alta calidad para una práctica ya extendida en muchos sistemas sanitarios: el uso de rituximab fuera de ficha técnica como alternativa de alta eficacia a ocrelizumab. La similitud observada en actividad radiológica, brotes, discapacidad y rendimiento cognitivo durante los dos primeros años refuerza la hipótesis de que ambos fármacos proporcionan un control inflamatorio muy alto en fases tempranas de la enfermedad. Además de su relevancia clínica, los resultados tienen una evidente repercusión farmacoeconómica. La disponibilidad de biosimilares ha reducido considerablemente el coste de rituximab respecto a ocrelizumab, lo que podría facilitar un acceso más amplio a terapias de alta eficacia y optimizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, especialmente en entornos con recursos limitados. Aunque el estudio no incluyó un análisis económico, sus hallazgos proporcionan una base para futuras evaluaciones de eficiencia y posicionamiento terapéutico de los anti-CD20.

El principal interés de este trabajo trasciende la comparación entre dos anticuerpos. OVERLORD-MS aporta por primera vez evidencia que respalda una práctica clínica ampliamente extendida en numerosos sistemas sanitarios: el uso de rituximab como alternativa a ocrelizumab. Hasta ahora, esta estrategia se sustentaba fundamentalmente en estudios observacionales, susceptibles de sesgos de selección y de confusión. La confirmación de la no inferioridad en un ensayo doble ciego constituye, por tanto, un ar-

gumento sólido para respaldar esta aproximación terapéutica, aunque tampoco está exento de ciertas limitaciones. Sin embargo, esto no debe confundirse con una demostración de superioridad ni con una equivalencia absoluta en seguridad a largo plazo, inmunogenicidad, hipogammaglobulinemia, riesgo infeccioso acumulado o persistencia terapéutica.

Entre las limitaciones destacan que el estudio fue diseñado para demostrar no inferioridad utilizando un objetivo basado en resonancia magnética y no estaba dimensionado para detectar diferencias en variables clínicas poco frecuentes ni en acontecimientos adversos raros. Además, el seguimiento de 30 meses no permite valorar posibles diferencias en eficacia o seguridad a más largo plazo y la población incluida, formada por pacientes sin tratamiento previo y mayoritariamente de países nórdicos, puede limitar la extrapolación de los resultados a otros escenarios clínicos. A pesar de ello, OVERLORD-MS aporta la evidencia comparativa de mayor calidad disponible hasta la fecha y probablemente contribuirá a redefinir el posicionamiento terapéutico de rituximab en la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

No obstante, conviene interpretar los resultados dentro del contexto

del ensayo. El seguimiento se limitó a 30 meses, el objetivo principal fue una variable radiológica —más sensible para detectar actividad inflamatoria que los desenlaces clínicos— y la población estaba formada por pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico, sin tratamientos previos y mayoritariamente procedentes de países nórdicos. Por ello, la extrapolación a pacientes con mayor evolución de la enfermedad o previamente expuestos a otras terapias deberá confirmarse mediante estudios adicionales.

Para su aplicación en la práctica clínica, el ensayo debería utilizarse como apoyo para definir protocolos de uso racional y no como sustituto automático del posicionamiento regulatorio. Rituximab puede considerarse una alternativa de alto interés en pacientes seleccionados, especialmente cuando el objetivo sea garantizar acceso temprano a terapias de alta eficacia con menor impacto presupuestario, pero su utilización fuera de ficha técnica exige una evaluación individualizada, consentimiento informado cuando proceda, trazabilidad de resultados y seguimiento sistemático de seguridad. En este contexto, el farmacéutico hospitalario debe participar en la selección del candidato, la revisión de alternativas disponibles, la gestión de biosimilares,

la monitorización de inmunoglobulinas, la prevención infecciosa y la evaluación periódica de persistencia y respuesta.

El perfil de seguridad presenta mayor frecuencia global de infecciones con rituximab, aunque mayoritariamente leves. En terapias anti-CD20, la evaluación debe incluir cribado infeccioso, vacunación previa cuando sea posible, seguimiento de inmunoglobulinas, vigilancia de infecciones recurrentes y criterios claros de retraso o suspensión de dosis. La ausencia de infecciones oportunistas, anafilaxia o hipogammaglobulinemia relevante durante el ensayo es positiva, pero debe interpretarse en el marco de una población seleccionada y un seguimiento limitado.

En cualquier caso, OVERLORD-MS representa un hito en la evaluación comparativa de terapias de alta eficacia de la EMRR. Más que demostrar la superioridad de un anti-CD20 sobre otro, muestra que rituximab puede alcanzar un control radiológico y clínico muy similar al de ocrelizumab en pacientes con EMRR temprana durante los dos primeros años, con muy diferente impacto económico, un aspecto que previsiblemente tendrá una influencia creciente en la toma de decisiones clínicas y en las políticas de financiación de medicamentos.

Estimados Asociados:

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

Agradecemos a la doctora **Adoración Martín Gómez** (*Dorita*, para los amigos), Vicepresidenta de la AADEA, su iniciativa de abrir las comunicaciones en las redes. A su vez, queremos agradecer también la labor de **María de Mar Castilla Castellano**, nuestra actual Coordinadora de Relaciones con otras Asociaciones.

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!



CURSO DE AADEA

ANTIEXPERTO EN IA PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES

“UN INSTRUMENTO PARA LA ASISTENCIA, LA DOCENCIA Y LA INVESTIGACIÓN EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES”

PROGRAMA

HORARIO

17:00 - 18:30 HORAS

SESIÓN I. 8 DE OCTUBRE DE 2026

CÓMO HABLAR CON LA IA: PROMPTING, OPENEVIDENCE Y NOTEBOOKLM

Bloque 1 — Por qué la ia no te da lo que quieres y cómo arreglarlo.

Bloque 2 — Openevidence: evidencia verificable en tiempo de consulta.

Bloque 3 — Notebooklm: tus documentos convertidos en base consultable.

SESIÓN II. 15 DE OCTUBRE DE 2026

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA CON IA: DE LA PREGUNTA CLÍNICA AL ARTÍCULO CORRECTO

Bloque 1 — El problema real de la literatura científica en autoinmunidad

Bloque 2 — Pubmed con estrategia mesh.

Bloque 3 — Consensus: el protagonista de la sesión.

Bloque 4. Perplexity academic y zotero

SESIÓN III. 22 DE OCTUBRE DE 2026

REDACCIÓN BASADA EN EVIDENCIA Y COMUNICACIÓN VISUAL

Bloque 1 — Claude con conectores mcp a pubmed y consensus.

Bloque 2 — Gamma: de los datos a la presentación profesional.

Bloque 3 — Napkin ai: figuras e infografías científicas sin diseño.

SESIÓN IV. 29 DE OCTUBRE DE 2026

CLAUDE CODE: CONSTRUYE TUS PROPIAS HERRAMIENTAS CLÍNICAS SIN SABER PROGRAMAR

Bloque 1 — Por qué a veces necesitas construir tu propia herramienta.

Bloque 2 — Qué se puede construir.

Bloque 3 — Cuándo construir y cuándo no.

INSCRIPCIONES

ORGANIZA: