

Vol.20 No.1 2026

Artículos Originales

- 10 Caracterización Epidemiológica, Clínica y Daño Acumulado de una Cohorte de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la Provincia de Manabí, Ecuador
Yelena Sánchez Cantos, Alejandra Dueñas Zambrano, Amada Barcia Cansino, Robin León Chancusig, Arturo Reyes Paredes

Reporte de Casos Clínicos

- 19 Síndrome de Löfgren como forma de presentación inicial de sarcoidosis
Santiago Andrés Guzmán García, Erika Antonia Jiménez Loaiza, David Alejandro Castro Valle, Esteban Rodríguez Jaramillo, Andy Paul Vite Valverde
- 25 Encefalitis autoinmune por anticuerpos Anti NMDA-R, posterior a infección por Covid-19 en pediatría: A propósito de un caso
Andrés González-Cabrera, Miryam Troya-Toro, Daniel Cruz-Montesinos, Cristina Herrera-Mora
- 30 Vasculitis por IgA con compromiso gastrointestinal en un adolescente: Reporte de un caso y revisión de la literatura
Kerly Janina Cruz Mayor, José Franco Litardo
- 37 Paniculitis en dermatomiositis con positividad para anti-NXP2 y anti-Ro52. Reporte de caso
Goethe Sacoto Flores, Karen Méndez Salvador, Raúl Mejía Toalongo
- 43 Nefritis lúpica proliferativa difusa en hombre adulto sin alteración de la función renal
Alberto Alberteris Rodríguez, Raisa Rodríguez Hernández
- 48 Lupus eritematoso sistémico en un adolescente con Síndrome de Evans y antecedente de pancreatitis por hipertrigliceridemia
Fiorella Loor Reyes, Alfredo Apolinario Rojas, Robinson Ramírez Ruíz, Cristina Herrera

Artículos de Revisión

- 53 Alimentación y enfermedades reumáticas: Una revisión narrativa sobre el papel de los patrones dietéticos en la modulación de la inflamación y la actividad de la enfermedad
Juan Sebastián Therán León
- 63 Osteomielitis crónica multifocal recurrente: Perspectivas actuales en fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico
Daniella Vargas Morales, Juan Zambrano Álvarez, Dilan Alvarado Venegas, María Chacón Vera, Paulina Betancourt Pereira
- 73 IA en reumatología: Aplicaciones clínicas actuales y consideraciones prácticas
María Chacón Vera, Analía Hidalgo-Esparza, María de los Ángeles Fernández-Manrique, Ivana Garrido Bustos, Melissa Flores Cedeño, Giorgio Sánchez Figueroa, Daniella Vargas-Morales

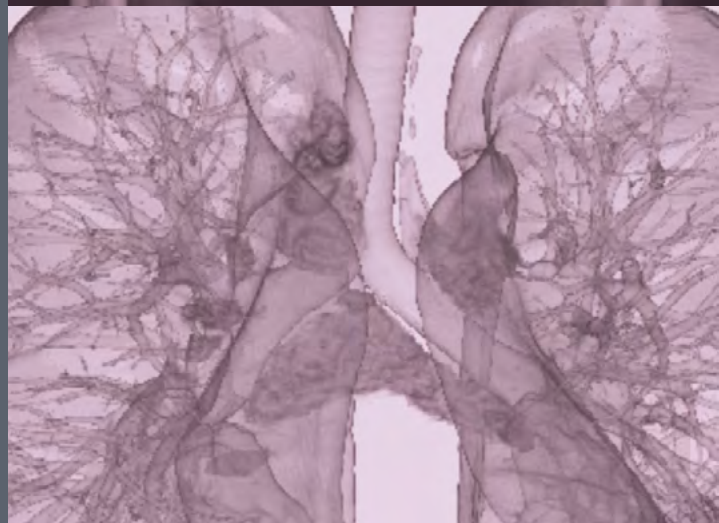


REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**



SOCIEDAD
ECUATORIANA DE
REUMATOLOGÍA

Órgano de difusión oficial de la
Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.





REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**

Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología (SER)

e-ISSN 2953-6332

**Volumen 20
Número 1
Abril 2026**

www.reumatologiaaldia.com

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con enfermedades reumáticas.

Se publica cada cuatro meses (abril, agosto, diciembre) y está dirigida al cuerpo médico: Reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

EDITORA

Dra. Sara Vargas López
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

EDITORAS ASOCIADAS

Dra. Mayra Castillo
*Hospital de Especialidades Teodoro
Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Gabriela García
*Hospital José Carrasco Arteaga.
Cuenca, Ecuador*

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Amada Barcia
*Hospital General Instituto Ecuatoria-
no de Seguridad Social. Portoviejo,
Ecuador*

Dra. Wendy Calapaqui Aguirre
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dr. Ingacio Gandino
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. José González Paredes
Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador

Dra. Cristina Herrera
*Hospital Roberto Gilbert E. Guayaquil,
Ecuador*

Dra. Beatriz León
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dra. Genesis Maldonado
*Departamento de Reumatología
e Inmunología Vanderbilt Health.
Nashville, USA*

Dr. Mario Moreno
Clínica Kennedy. Guayaquil, Ecuador

Dr. Carlos Ríos Acosta
*CÉRER. Centro de Reumatología y
Rehabilitación. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Marina Scolnik
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Enrique Soriano
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dra. Claudia Vera
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Andrés Zúniga
*Hospital Universitario de la Plana. Vi-
lla-Real, España*

Tabla de contenido

Artículos Originales

- 10 Caracterización Epidemiológica, Clínica y Daño Acumulado de una Cohorte de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la Provincia de Manabí, Ecuador**
Yelena Sánchez Cantos, Alejandra Dueñas Zambrano, Amada Barcia Cansino, Robin León Chancusig, Arturo Reyes Paredes

Reporte de Casos Clínicos

- 19 Síndrome de Löfgren como forma de presentación inicial de sarcoidosis**
Santiago Andrés Guzmán García, Erika Antonia Jiménez Loaiza, David Alejandro Castro Valle, Esteban Rodríguez Jaramillo, Andy Paul Vite Valverde
- 25 Encefalitis autoinmune por anticuerpos Anti NMDA-R, posterior a infección por Covid-19 en pediatría: A propósito de un caso**
Andrés González-Cabrera, Miryam Troya-Toro, Daniel Cruz-Montesinos, Cristina Herrera-Mora
- 30 Vasculitis por IgA con compromiso gastrointestinal en un adolescente: Reporte de un caso y revisión de la literatura**
Kerly Janina Cruz Mayor, José Franco Litardo
- 37 Paniculitis en dermatomiositis con positividad para anti-NXP2 y anti-Ro52. Reporte de caso**
Goethe Sacoto Flores, Karen Méndez Salvador, Raúl Mejía Toalongo
- 43 Nefritis lúpica proliferativa difusa en hombre adulto sin alteración de la función renal**
José Rodríguez Palma, José Gómez González, Andrea Aguirre Ponce, Byron Zúñiga Pineda
- 48 Lupus eritematoso sistémico en un adolescente con síndrome de Evans y antecedente de pancreatitis por hipertrigliceridemia**
Fiorella Loor Reyes, Alfredo Apolinario Rojas, Robinson Ramírez Ruíz, Cristina Herrera

Imágenes en Reumatología

- 53 Alimentación y enfermedades reumáticas: Una revisión narrativa sobre el papel de los patrones dietéticos en la modulación de la inflamación y la actividad de la enfermedad**
Juan Sebastián Therán León
- 63 Osteomielitis crónica multifocal recurrente: Perspectivas actuales en fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico**
Daniella Vargas Morales, Juan Zambrano Álvarez, Dilan Alvarado Venegas, María Chacón Vera, Paulina Betancourt Pereira
- 73 IA en reumatología: Aplicaciones clínicas actuales y consideraciones prácticas**
María Chacón Vera, Analía Hidalgo-Esparza, María de los Ángeles Fernández-Manrique, Ivana Garrido Bustos, Melissa Flores Cedeño, Giorgio Sánchez Figueroa, Daniella Vargas-Morales

Table of contents

Original Articles

- 10 Epidemiological, Clinical and Cumulative Damage Characterization of a Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in the Province of Manabí, Ecuador**
Yelena Sánchez Cantos, Alejandra Dueñas Zambrano, Amada Barcia Cansino, Robin León Chancusig, Arturo Reyes Paredes

Case Reports

- 19 Löfgren's syndrome as the initial presentation of sarcoidosis**
Santiago Andrés Guzmán García, Erika Antonia Jiménez Loaiza, David Alejandro Castro Valle, Esteban Rodríguez Jaramillo, Andy Paul Vite Valverde
- 25 Autoimmune encephalitis due to Anti NMDA-R antibodies, following Covid-19 infection in pediatrics: A case report**
Andrés González-Cabrera, Miryam Troya-Toro, Daniel Cruz-Montesinos, Cristina Herrera-Mora
- 30 IgA vasculitis with gastrointestinal involvement in an adolescent: A case report and literature review**
Kerly Janina Cruz Mayor, José Franco Litardo
- 37 Panniculitis in dermatomyositis with positivity for anti-NXP2 and anti-Ro52. Case report**
Goethe Sacoto Flores, Karen Méndez Salvador, Raúl Mejía Toalongo
- 43 Diffuse proliferative lupus nephritis in an adult male without renal function impairment**
José Rodríguez Palma, José Gómez González, Andrea Aguirre Ponce, Byron Zúñiga Pineda
- 48 Systemic lupus erythematosus in an adolescent with Evans syndrome and a history of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis**
Fiorella Loor Reyes, Alfredo Apolinario Rojas, Robinson Ramírez Ruíz, Cristina Herrera

Review Article

- 53 Diet and rheumatic diseases: A narrative review on the role of dietary patterns in modulating inflammation and disease activity**
Juan Sebastián Therán León
- 63 Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Current perspectives in pathophysiology, diagnosis and therapeutic management**
Daniella Vargas Morales, Juan Zambrano Álvarez, Dilan Alvarado Venegas, María Chacón Vera, Paulina Betancourt Pereira
- 73 AI in rheumatology: Current clinical applications and practical considerations**
María Chacón Vera, Analía Hidalgo-Esparza, María de los Ángeles Fernández-Manrique, Ivana Garrido Bustos, Melissa Flores Cedeño, Giorgio Sánchez Figueroa, Daniella Vargas-Morales

Normas de publicación

Se invita a autores a enviar sus trabajos científicos para que sean considerados en la publicación de la Revista Reumatología al Día, previa revisión y clasificación del comité editorial.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

Nomenclatura de la revista: RevReumDia

NORMAS GENERALES

Los manuscritos dirigidos a la editora de la Revista Reumatología al Día deben enviarse a través de nuestro sistema de envío en línea, disponible en el sitio web:

www.reumatologiaaldia.com

PASOS PARA ENVIAR UN NUEVO MANUSCRITO

1. Inicie sesión en **www.reumatologiaaldia.com** con una cuenta existente. Si está enviando por primera vez, cree una nueva cuenta.
2. Siga todas las instrucciones en línea.
3. Al finalizar las instrucciones, recibirá un correo electrónico confirmando el envío del manuscrito. En caso de no recibir el correo, comuníquese con: **reumatologiaaldia@gmail.com**

Los manuscritos que incumplan con los requisitos descritos en esta guía para autores serán devueltos a los autores para su revisión antes de que el editor los revise.

ÉTICA

Los autores deben incluir una declaración de que el estudio se realizó con plena aprobación de la junta de ética de su institución. Los manuscritos que involucren personas y/o animales deben cumplir con los estándares de ética de las juntas u organismos de ética locales, nacionales o institucionales.

En el caso de utilizar datos del paciente, los autores deben incluir una declaración que indique que han obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar el material, y los autores deben enviar dicha declaración al momento de enviar un manuscrito.

Todo material fotográfico deberá anular la identificación de los pacientes para su revisión por pares y publicación, salvo que su identidad se considere necesaria para la interpretación de la investigación.

En el caso en el que se requiera material visual que no pueda ocultar la identificación por completo del paciente, se debe incluir su consentimiento.

La Revista se reserva el derecho de rechazar trabajos si los aspectos éticos están en duda según la opinión del Comité Editorial.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados a revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos.

El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

POLÍTICA DE RETIRO

Los artículos pueden ser retirados por los autores mediante una solicitud de retiro indicando una razón convincente. La carta debe estar firmada por todos los autores y enviada a detallar correo de revista.

La revista tiene derecho a retirar el artículo si se determina que el artículo viola la ética de publicación, como publicación duplicada, envíos múltiples, plagio, uso fraudulento de datos o afirmaciones falsas de autoría.

El proceso de retiro se considera completo solo con la confirmación del editor.

GUÍAS PARA MANUSCRITOS

Se aceptarán para su publicación editoriales, artículos originales, inéditos, cartas al editor, artículos de revisión, reportes de casos, imágenes en reumatología después de una revisión exitosa y con la condición de que se envíen únicamente a esta revista.

El tema puede estar relacionado con el amplio campo de la reumatología, la inmunología, las enfermedades infecciosas, los temas ortopédicos o la educación médica relacionada con las enfermedades reumáticas.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Editoriales

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: máximo de 20

Artículos Originales

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones
- *Recuento de palabras*: máximo de 3500
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 30, máximo de 100

Cartas al Editor

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 800
- *Autores*: máximo de 2
- *Tablas y figuras*: máximo de 2, combinadas
- *Referencias*: máximo de 10

Artículos de Revisión

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones
- *Autores*: máximo de 4
- *Recuento de palabras*: máximo de 4000
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo 50, máximo de 125

Imágenes en Reumatología

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 250
- *Autores*: máximo de 4
- *Figuras*: máximo 2
- *Referencias*: máximo de 5

Reportes de casos

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Autores*: máximo de 4
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 10, máximo de 30

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse en archivo editable y deben seguir las siguientes pautas de preparación:

Carta de presentación

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación que indique que el manuscrito final ha sido visto y aprobado por todos los autores, que incluya la declaración de la originalidad del manuscrito y que no ha sido remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista. La carta de presentación debe indicar el tipo de manuscrito enviado. Por ejemplo, artículo original, artículo de revisión, etc.

Formato y Estructura

Los manuscritos deben ser redactados con letra Arial, espaciado simple y puntaje de 11, indicando en el texto la ubicación de las tablas, gráficos y fotografías.

Los manuscritos deben incluir las siguientes secciones*:

- Título
- Autor(es)
- Resumen
- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Conclusión
- Conflictos de Intereses
- Reconocimiento / Fuentes de financiamiento
- Bibliografía
- Tablas, gráficos y fotografías
- Anexos

**No se requieren resúmenes para editoriales, cartas al editor o imágenes en reumatología.*

Título

- Los títulos están limitados a 20 palabras.

Autor(es)

- Lista de autores (Apellidos, Nombres) con información de correspondencia de cada autor y ORCID.
- Debe incluirse una sola afiliación del autor con nombre y dirección de la institución, servicio o facultad, departamento, ciudad y país.
- Se debe determinar el autor de contacto principal para correspondencia.

Resumen

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés, con un mínimo de 3 y un máximo de 6.
- Los artículos originales (250 palabras) y los artículos de revisión (250 palabras) deben incluir un resumen estructurado que describa brevemente el objetivo, los materiales y métodos, los resultados y la conclusión.
- Los resúmenes de artículos de revisión no estructurados (250 palabras) deben proporcionarse en formato de párrafo no estructurado.

Bibliografía

- El formato ha incorporar para la bibliografía debe ser Vancouver.
- Numere las referencias consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto, identificando las referencias en texto, tablas y leyendas mediante números arábigos (entre paréntesis).
- Cada referencia debe incluir el hipervínculo correspondiente al DOI.
- Los autores son responsables de la exactitud de las referencias, que deben verificarse con las fuentes originales en el manuscrito y en la prueba de página.
- Cuando haya 7 o más autores, se deben enlistar solo 3 y agregar "et al". De lo contrario, liste todos los autores.

Tablas, gráficos, fotografías y anexos

- Igual que los manuscritos, las tablas, gráficos, fotografías, suplementos de datos y los anexos deben enviarse en archivos separados, editables.
- Deben incluirse las leyendas de tablas, gráficos y fotografías al final del manuscrito, posterior a la bibliografía.
- Únicamente para la revisión de pares, dichos documentos deben ser enviados en baja resolución, en formato .jpg.
- Las tablas y gráficos deben enviarse en blanco y negro, a menos que el color sea necesario para una interpretación adecuada—a discreción del Editor.
- Todos los datos de la tabla deben estar basados en celdas y ser totalmente editables. Evite el uso de formato especial dentro de las tablas, como tabulaciones, celdas fusionadas, etc.
- Para la publicación final, las tablas, gráficos y fotografías en color deben guardarse como CMYK (no RGB), en formato .jpg, con resolución de 300 ppp.

POST ACEPTACIÓN DE MANUSCRITOS

Cesión de derechos de autor

El autor de contacto de cada manuscrito recibirá un formulario de Cesión de Derechos de Autor en el momento de la aceptación.

El formulario debe ser firmado por cada autor del manuscrito y devuelto en un período máximo de 72 horas.

Artículos aceptados

Los artículos aceptados son documentos que han sido aceptados para su publicación luego de una revisión completa por pares, pero antes de la edición, revisión y producción.

Corrección de artículos

El revisor de cada manuscrito tendrá un plazo máximo de 15 días para su primera ronda de revisión.

Posteriormente, el autor principal será notificado para que realice las correcciones necesarias, en un plazo no mayor a 3 días.

Los artículos aceptados se publican en línea entre 2-4 semanas después de que la Revista Reumatología al Día haya iniciado la fase de producción (corrección final de la prueba), y todas las tablas, gráficos, fotografías, y formulario de cesión de derechos de autor hayan sido entregados.

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización Epidemiológica, Clínica y Daño Acumulado de una Cohorte de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la Provincia de Manabí, Ecuador

Yelena Sánchez Cantos,¹ Alejandra Dueñas Zambrano,² Amada Barcia Cansino,¹ Robin León Chancusig,² Arturo Reyes Paredes³

¹Reumatóloga, Hospital General Portoviejo. Manabí, Ecuador.

³Reumatólogo, Hospital General Jipijapa. Manabí, Ecuador.

²Reumatóloga, Hospital General Manta. Manabí, Ecuador.

Epidemiological, Clinical and Cumulative Damage Characterization of a Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in the Province of Manabí, Ecuador

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico, Nefritis lúpica, Índice de daño acumulado, Manabí

KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus, Lupus nephritis, Cumulative Damage Index, Manabí

CORRESPONDENCIA

Yelena Sánchez Cantos
Servicio de Reumatología, Hospital General Portoviejo (IESS), Manabí, Ecuador.
+593 998143127
ysanz26@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-4198-5531>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses financieros o personales relacionados con este estudio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento externo de fuentes públicas o privadas.

Fecha de recepción: 06/11/2025

Fecha de aceptación: 01/04/2026

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica de etiología desconocida. Sus manifestaciones clínicas son heterogéneas y pueden afectar a cualquier órgano.

Objetivos: Describir el perfil clínico-epidemiológico, la actividad, el daño orgánico acumulado y la funcionalidad física en una cohorte de pacientes con LES en la provincia de Manabí.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en 143 pacientes atendidos en el IESS (Portoviejo, Manta y Jipijapa) entre 2010 y 2023. Se aplicaron los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 de forma retrospectiva; los pacientes diagnosticados antes de 2019 fueron reclasificados sistemáticamente. La actividad se evaluó mediante SLEDAI-2K y el daño acumulado con SLICC/ACR DI (SDI). La funcionalidad se midió con el Índice de Katz. El análisis comparativo de medias se realizó mediante la prueba t de Welch y la comparación de proporciones mediante chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher.

Resultados: De los 143 pacientes, 125 (87,4%) cumplían criterios estrictos de EULAR/ACR 2019; los 18 restantes fueron incluidos por diagnóstico clínico confirmado por reumatólogo experto. La cohorte fue predominantemente femenina (91,6%) y mestiza (88%), con una edad media de 36,4 ± 11,5 años al diagnóstico. El compromiso articular (75,4%) y cutáneo (74,6%) fueron los síntomas iniciales más frecuentes. La nefritis lúpica estuvo presente

en el 42%. El 40,6% de los pacientes presentaba daño orgánico acumulado ($SDI \geq 1$). El análisis estadístico identificó la nefritis clase III–VI ($p = 0,002$), la leucopenia ($p = 0,002$) y las convulsiones ($p = 0,010$) como los principales determinantes de daño irreversible. El 90,6% de la muestra mantenía autonomía funcional total (Katz Tipo A).

Conclusiones: Este primer estudio descriptivo en Manabí muestra que los pacientes con LES presentan un fenotipo agresivo con mayor afección renal y neurológica, factores que predicen la progresión hacia el daño orgánico. El manejo especializado se traduce en un adecuado control de la actividad inflamatoria (SLEDAI de 9,8 a 3,36) y en una buena preservación de la independencia funcional.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic autoimmune disease of unknown etiology. Its clinical manifestations are heterogeneous and can affect virtually any organ.

Objectives: To describe the clinical-epidemiological profile, disease activity, cumulative organ damage, and physical functionality in a cohort of SLE patients in the province of Manabí.

Methods: Observational, retrospective, multicenter study of 143 patients treated at the IESS (Portoviejo, Manta, and Jipijapa) between 2010 and 2023. The EULAR/ACR 2019 classification criteria were applied retrospectively; patients diagnosed before 2019 were systematically reclassified. Disease activity was assessed using SLEDAI-2K and cumulative damage using SLICC/ACR DI (SDI). Functionality was measured with the Katz Index. Mean comparisons were performed using Welch's *t*-test and proportion comparisons using chi-square or Fisher's exact test.

Results: Of 143 patients, 125 (87.4%) met strict EULAR/ACR 2019 criteria; the remaining 18 were included based on expert rheumatologist clinical diagnosis. The cohort was predominantly female (91.6%) and mestizo (88%), with a mean age of 36.4 ± 11.5 years at diagnosis. Joint (75.4%) and cutaneous (74.6%) involvement were the most frequent initial symptoms. Lupus nephritis was present in 42%. A total of 40.6% had cumulative organ damage ($SDI \geq 1$). Statistical analysis identified class III–

VI nephritis ($p = 0.002$), leukopenia ($p = 0.002$), and seizures ($p = 0.010$) as the main determinants of irreversible damage. Functional independence (Katz Type A) was maintained in 90.6%.

Conclusions: This first descriptive study in Manabí shows that SLE patients exhibit an aggressive phenotype with greater renal and neurological involvement, factors that predict progression toward organ damage. Specialized management results in adequate inflammatory activity control (SLEDAI from 9.8 to 3.36) and good preservation of functional independence.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, heterogénea y autoinmune que provoca daño orgánico progresivo y aumento de la mortalidad. Su etiopatogenia implica una desregulación compleja de linfocitos T y B, con especial afectación renal y cutánea.^{1,2}

La incidencia del LES ha aumentado a nivel mundial, con un rango anual de 1,5 a 11 casos por 100.000 habitantes.^{3,4,5,7} La prevalencia también ha mostrado un incremento global. En Ecuador se estima entre 40 y 200 casos por cada 100.000 habitantes, con predominio en mujeres en edad fértil y peor pronóstico en personas de ascendencia hispana e indígena. El estudio de base comunitaria realizado por Guevara-Pacheco et al. (2016) en Cuenca, mediante la metodología COPCORD, estimó una prevalencia de LES del 0,06% en la población urbana.⁶ Sin embargo, a pesar de que existen publicaciones sobre el LES en Ecuador,^{27,28} la provincia de Manabí no dispone de datos que caractericen a su población local.

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil demográfico, clínico, inmunológico y terapéutico de los pacientes con LES en Manabí, así como evaluar el daño acumulado (SDI) y la capacidad funcional (Índice de Katz) en la última valoración por el especialista.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se revisaron historias clínicas electrónicas de pacientes con LES atendidos entre 2010 y 2023 en tres centros

hospitalarios del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) en Manabí: Portoviejo, Manta y Jipijapa.

Población y criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LES bajo los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019. Los casos diagnosticados antes de 2019 fueron reclasificados de forma sistemática. Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia (consecutivo), incluyendo a todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión en las unidades de reumatología participantes. La recolección de datos se realizó entre enero y junio de 2024.

Del total de 143 pacientes incluidos, 125 (87,4%) cumplían estrictamente los criterios EULAR/ACR 2019 con ANA positivo por inmunofluorescencia indirecta. Los 18 pacientes restantes (12,6%) presentaban ANA positivo determinado exclusivamente por ELISA, sin titulación, lo que impide confirmar el cumplimiento del criterio de entrada. Estos pacientes se mantuvieron en el análisis dado que contaban con diagnóstico clínico confirmado por reumatólogo experto y cumplían los demás dominios clínicos e inmunológicos. Esta decisión se reconoce como una limitación del estudio.

Variables evaluadas

Se registraron variables demográficas (edad, sexo, etnia, comorbilidades) y el tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas acumuladas y los esquemas de tratamiento fueron documentados. Se aplicaron los siguientes índices: actividad mediante SLEDAI-2K⁸ al debut y en la última consulta; daño orgánico mediante SLICC/ACR DI (SDI);⁹ y funcionalidad mediante el Índice de Katz modificado.²⁶

Análisis estadístico

El procesamiento de datos se realizó con el software SPSS v.26. Se empleó estadística descriptiva (medias, medianas, desviaciones estándar e intervalos de confianza al 95%) y estadística inferencial. Para la comparación de medias de variables continuas entre dos grupos se utilizó la prueba t de Welch. La comparación de proporciones de variables categóricas se realizó mediante chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El presente estudio se realizó en estricto cumplimiento de los principios éticos para las investigaciones médicas

en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki. El protocolo de investigación contó con la aprobación y el aval institucional de las autoridades correspondientes, según consta en el Memorando Nro. IESS-HG-PO-DM-2023-5033-M (emitido el 29 de noviembre de 2023), el Memorando Nro. IESS-HG-MAN-DI-2023-1292-M (emitido el 05 de diciembre de 2023) y el aval del IESS Jipijapa (oficio del 25 de enero de 2024). Dada la naturaleza retrospectiva de la investigación y el uso de datos secundarios obtenidos durante la práctica clínica habitual (última consulta médica), se solicitó y obtuvo la dispensa (exención) del consentimiento informado. La confidencialidad de los pacientes fue garantizada rigurosamente mediante la anonimización de los datos antes de su procesamiento estadístico, eliminando cualquier identificador personal para asegurar que no existiera riesgo de vulneración de la privacidad.

RESULTADOS

Se analizaron 143 pacientes con diagnóstico de LES atendidos en tres centros del IESS en Manabí entre 2010 y 2023. El mayor volumen procedía del IESS Portoviejo (52%), seguido del IESS Manta (40,6%) y el IESS Jipijapa (7%).

Características demográficas

El 87,4% (n = 125) cumplía estrictamente los criterios EULAR/ACR 2019. Los 18 restantes (12,6%) presentaban ANA positivo por ELISA sin determinación de títulos. Predominó el sexo femenino (91,6%; n = 131) sobre el masculino (8,4%; n = 12). El 88% se identificó como mestizo, seguido de blanco (5,6%), afroecuatoriano (3,5%) y montubio (1,4%).

La edad media al primer síntoma fue de $35,2 \pm 11,4$ años y al diagnóstico de $36,4 \pm 11,5$ años, con un retraso diagnóstico medio de aproximadamente 14 meses. La duración media de la enfermedad fue de 104,4 meses. Un 24% de la cohorte presentaba antecedentes familiares de LES y un 8,3% antecedentes de otras enfermedades autoinmunes en primer o segundo grado (Tabla 1).

Tabla 1. Datos epidemiológicos de pacientes con LES en Manabí.

	N	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	143	45,2	45	12,4	18	75
Edad al primer síntoma	142	35,2	34,5	11,4	18	68
Edad al diagnóstico	142	36,4	36,0	11,5	18	68
Meses de evolución	143	104,4	89	77,9	6	396
Meses de seguimiento	143	72,1	62	52,7	2	168

Manifestaciones clínicas

El perfil clínico se caracterizó por predominio de manifestaciones musculoesqueléticas y mucocutáneas, con una proporción alta de compromiso visceral temprano. La artritis o artralgia fue el síntoma de presentación más frecuente (75,4%; n = 107), con predominio del patrón poliarticular (52,4%; n = 74). Las manifestaciones cutáneas constituyeron el segundo dominio más prevalente (74,6%; n = 106), siendo la alopecia el hallazgo más frecuente (44%; n = 62). Las manifestaciones renales se presentaron en el 42% (n = 60), y la biopsia renal fue realizada en 22 de estos pacientes (36,6%). Ver Gráfico 1.

Comparación de manifestaciones clínicas según sexo

El análisis comparativo entre sexos (Tabla 2) mostró diferencias significativas en el compromiso renal, particularmente en las formas de nefritis clase III–VI (p < 0,001) y clase II–V (p = 0,008). En el dominio neuropsiquiátrico se encontraron diferencias significativas en cefalea (p < 0,001) y alteraciones cognitivas (p = 0,045). El compromiso cutáneo crónico (lupus subagudo/discoide) y las manifestaciones articulares también mostraron diferencias estadísticamente significativas (p =

0,002 y p = 0,046, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en manifestaciones constitucionales, hematológicas ni pulmonares (p > 0,05).

Perfil reproductivo

De las 131 pacientes femeninas, 93 (71%) presentaban al menos un antecedente gestacional, con un total de 236 embarazos registrados. El 83% (n = 196) de los embarazos llegaron a término. Se documentaron abortos precoces (antes de las 12 semanas) en el 11% (n = 26) y abortos entre las semanas 12 y 20 en el 2,1% (n = 5), lo que representa una pérdida gestacional total del 13,1%. Los partos pretérminos se presentaron en el 3,3% (n = 8) y se registró un embarazo posttérmino (0,4%). Un 29,1% (n = 38) de la cohorte femenina no presentaba antecedentes de embarazo y el 11,5% (n = 15) se encontraba en menopausia al momento de la recolección de datos.

Perfil inmunológico

Todos los pacientes presentaron ANA positivos. La distribución de títulos por inmunofluorescencia fue: 1/80 en 21 pacientes (14,7%), 1/160 en 29 (20,3%), 1/320 en 13 (9,1%), 1/640 en 25 (17,5%), 1/1280 en 21 (14,7%),

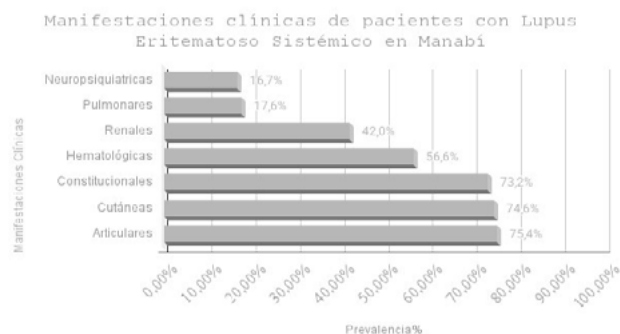


Gráfico 1. Manifestaciones clínicas de pacientes con LES en Manabí.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas según sexo en pacientes con LES.

Manifestación	Prueba	Estadístico	gl	p
Constitucionales (fiebre, pérdida de peso)	Welch's t	-0,926	13,9	0,370
Cutáneas	Welch's t	-0,028	13,0	0,978
Alopecia	Welch's t	-0,392	12,9	0,701
Úlceras orales	Welch's t	0,500	13,1	0,625
Eritema malar	Welch's t	0,670	13,6	0,514
Lupus cutáneo subagudo o discoide	Welch's t	3,098	129,0	0,002
Articulares	Welch's t	-2,159	16,4	0,046
Monoarticular	Welch's t	-0,081	12,8	0,937
Poliarticular	Welch's t	-0,957	12,1	0,358
Oligoarticular	Welch's t	-0,415	13,0	0,685
Neurológicas	Welch's t	-0,610	12,4	0,553
Cefalea	Welch's t	3,621	130,0	<0,001
Convulsiones	Welch's t	-0,993	11,7	0,341
Alteraciones cognitivas	Welch's t	2,024	130,0	0,045
Psicosis	Welch's t	-1,271	11,3	0,229
Pulmonares	Welch's t	-0,590	12,5	0,566
Pleuritis o derrame pleural	Welch's t	-0,590	12,5	0,566
Hematológicas	Welch's t	-1,456	13,6	0,168
Anemia hemolítica	Welch's t	0,011	12,9	0,991
Leucopenia (<4.000 cel/mm ³)	Welch's t	-1,817	13,1	0,092
Trombocitopenia (<100.000 cel/mm ³)	Welch's t	1,053	14,0	0,310
Renales	Welch's t	0,021	12,9	0,984
Proteinuria (>0,5 g/24 h)	Welch's t	-0,439	12,8	0,668
Nefritis clase II–V	Welch's t	2,709	130,0	0,008
Nefritis clase III–VI	Welch's t	4,253	130,0	<0,001

Nota: H₀: μ(Mujeres) = μ(Hombres). Las variables categóricas dicotómicas fueron codificadas como 0/1 para la aplicación de la prueba t de Welch; los resultados son equivalentes a los obtenidos mediante una prueba de proporciones.

1/2560 en 15 (10,5%) y 1/5000 en 1 (0,7%). Catorce pacientes (9,8%) fueron detectados por ELISA y cuatro (2,8%) no presentaron título determinado. El patrón más frecuente fue el moteado fino (39,2%), seguido del homogéneo (32,2%).

En cuanto a autoanticuerpos específicos, 48 pacientes (33,6%) fueron positivos para anti-ADN bicatenario, 17 (11,9%) para anti-Sm, 38 (26,6%) para anti-Ro, 18 (12,6%) para anti-La, 7 (4,9%) para anti-RNP y 1 (0,7%) para anti-P ribosomal. El perfil de anticuerpos antifosfolípidos mostró anticoagulante lúpico en el 28%, anti-cardiolipina IgG en el 14% e IgM en el 12,6%, y anti- β 2-glicoproteína IgG en el 16,8% e IgM en el 12,6%. Los niveles de complemento estaban disminuidos (C3 y/o C4 bajos) en el 64,3%.

Actividad de la enfermedad

Se dispuso de datos de SLEDAI en 138 de los 143 pacientes. La puntuación SLEDAI inicial media fue de $9,88 \pm 6,31$, disminuyendo a $3,36 \pm 3,68$ al final del seguimiento (Tabla 3). Los cinco pacientes sin datos de SLEDAI fueron excluidos de este análisis por información insuficiente en la historia clínica.

Daño acumulado

El índice SDI medio fue de $1,1 \pm 1,8$. Cincuenta y ocho pacientes (40,6%) presentaron daño orgánico, siendo el renal y musculoesquelético los más frecuentes (23,8% cada uno). El daño ocular y otros daños (diabetes mellitus, disfunción gonadal, malignidad) se observaron en el 10,5%, seguidos del neuropsiquiátrico (8,4%), cardiovascular (7,7%), cutáneo (7%) y vascular periférico y pulmonar (6,3% cada uno). Ver Tabla 4.

Factores asociados al daño acumulado

Se compararon las medias del SDI entre pacientes con y sin cada manifestación clínica mediante la prueba t de Welch (Tabla 5). El compromiso renal severo (nefritis clase III-VI; $p = 0,002$) y la leucopenia ($p = 0,002$) se identificaron como los principales predictores de un SDI elevado. Las convulsiones ($p = 0,010$), la pleuritis ($p = 0,019$), las manifestaciones constitucionales ($p = 0,021$), el compromiso poliarticular ($p = 0,006$) y las úlceras orales ($p = 0,030$) también mostraron asociación significativa con mayor daño acumulado.

Tabla 3. SLEDAI inicial y final en pacientes con LES.

	SLEDAI inicial	SLEDAI final
N	138	138
Media	9,88	3,36
Mediana	9,00	2,00
Desviación estándar	6,31	3,68
Mínimo	0	0
Máximo	31	26

Tabla 4. Daño acumulado en pacientes con LES (SDI).

Dominio de daño	N	% (SI)	IC 95%
Ocular	143	10,5	5,4-15,5
Neuropsiquiátrico	143	8,4	3,8-12,9
Renal	143	23,8	16,8-30,7
Pulmonar	143	6,3	2,3-10,2
Vascular periférico	143	6,3	2,3-10,2
Gastrointestinal	143	0	—
Musculoesquelético	143	23,8	16,8-30,7
Cardiovascular	143	7,7	3,3-12,0
Cutáneo	143	7,0	2,8-11,1
Otros daños	142	9,7	4,5-14,5

Tabla 5. Factores clínicos asociados al daño acumulado (SDI) en pacientes con LES.

Manifestación	Prueba	Estadístico	gl	p
Constitucionales (fiebre, pérdida de peso)	Welch's t	-2,34	138,2	0,021
Poliarticular	Welch's t	-2,82	128,2	0,006
Úlceras orales	Welch's t	-2,19	119,8	0,030
Leucopenia (<4.000 cel/mm ³)	Welch's t	-3,24	119,4	0,002
Nefritis clase III-VI	Welch's t	-3,18	74,4	0,002
Convulsiones	Welch's t	-2,66	66,2	0,010
Pleuritis o derrame pleural	Welch's t	-2,38	97,6	0,019

Nota: H₀: μ (sin SDI) = μ (con SDI).

Tratamiento

Respecto al tratamiento previo, el 98% de los pacientes recibió corticoides (prednisona), el 85% hidroxicloroquina, el 4,9% cloroquina y el 60% otros inmunosupresores. En la última consulta registrada, el 50% tomaba prednisona en dosis ≤ 5 mg/día, el 95% hidroxicloroquina, el 23% micofenolato de mofetilo, el 21% azatioprina, el 12,6% rituximab, el 11,2% metotrexato y el 1,4% inmunoglobulina humana.

Funcionalidad

De los 139 pacientes con datos disponibles, 126 (90,6%) presentaron un Índice de Katz tipo A (independiente), 2 (1,4%) tipo B, 3 (2,1%) tipo C, 3 (2,1%) tipo D y 5 (3,5%) tipo G (dependientes). En cuatro pacientes no se obtuvo información del índice de Katz.

DISCUSIÓN

Manabí es la tercera provincia más poblada del Ecuador (1.592.811 habitantes según el Censo 2022). El reclutamiento de 143 pacientes constituye una muestra razonable para una enfermedad de baja prevalencia como el LES, y su tamaño es comparable al de otras cohortes regionales latinoamericanas. La cohorte integra variables demográficas, clínicas, inmunológicas, de daño acumulado (SDI) y esquemas de tratamiento, lo que permite una caracterización amplia de la enfermedad en la región.

El 87,4% ($n = 125$) de los pacientes cumplía estrictamente los criterios EULAR/ACR 2019, mientras que el 12,6% ($n = 18$) fue detectado por ELISA sin titulación. Este hallazgo señala la necesidad de estandarizar los métodos de laboratorio en el ámbito local, priorizando la inmunofluorescencia indirecta para alinearse con los estándares internacionales y mejorar la precisión diagnóstica.

Comparación con series ecuatorianas e internacionales
La duración media de la enfermedad en nuestra cohorte fue de 104,4 meses (8,7 años), un periodo evolutivo superior a los 60 meses documentados por Merlo (1995)²⁷ en su serie de pacientes lúpicos ecuatorianos. Nuestros datos son comparables a los de registros internacionales como RELESSER (duración media de 8 años) y EuroLupus (101,9 meses).^{11,12,20}

El tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico fue de aproximadamente 14 meses, un retraso

atribuible al escaso número de reumatólogos disponibles y la baja accesibilidad de los pacientes rurales. Al inicio del periodo de estudio (2010), la provincia contaba con solo dos reumatólogos en la seguridad social. Este retraso contribuye al daño orgánico acumulado.¹³

Las manifestaciones articulares y cutáneas predominaron en nuestra serie, coincidiendo con lo descrito por Merlo (1995)²⁷ y Zurita (1995) [28] en Ecuador. En contraste, en GLADEL y RELESSER las manifestaciones musculoesqueléticas y hematológicas son las más prevalentes, mientras que en EuroLupus la artritis es seguida por el exantema malar y la fiebre.^{11,12,16,17} Estas diferencias refuerzan la heterogeneidad del LES y la importancia de caracterizar las variantes regionales.

Perfil inmunológico

Todos los pacientes resultaron ANA positivos, con títulos predominantes entre 1/160 y 1/640 por inmunofluorescencia. Un 25,9% presentó títulos elevados ($\geq 1/2560$). Los patrones moteado fino (39,2%) y homogéneo (32,2%) fueron los más frecuentes, reafirmando el perfil inmunológico clásico descrito en la población latinoamericana. Un tercio de la cohorte presentó anti-ADN bicatenario positivo (33,6%) y la presencia de anti-Ro (26,6%) fue notable. El perfil de riesgo trombótico, definido por anticoagulante lúpico (28%) y anti- $\beta 2$ -glicoproteína IgG (16,8%), sugiere la necesidad de un seguimiento estrecho de las manifestaciones vasculares y obstétricas.

Perfil reproductivo

De las pacientes femeninas, el 71% ($n = 93$) presentaba al menos un antecedente gestacional. El 83% de los embarazos llegaron a término, cifra comparable a la serie de Merlo et al., que reportó una tasa de embarazos a término del 85% y un 15% de abortos en 112 pacientes lúpicas.²⁷ Nuestra serie presenta una pérdida gestacional total del 13,1%. Sin embargo, tanto esta cifra como la tasa de partos pretérmino (3,3%) superan las de la población general, lo que subraya la vulnerabilidad reproductiva de la paciente lúpica y la necesidad de fortalecer los protocolos multidisciplinares (Reumatología-Obstetricia de Alto Riesgo).

Compromiso renal

El compromiso renal se presentó en el 42% ($n = 60$) de los pacientes, prevalencia similar a la del registro GLADEL (43,6%).^{14,17} Esta cifra se aleja de las reportadas en la cohorte de Zurita en Ecuador (35%),²⁸ el registro RELESSER (30%) y la cohorte LUMINA

(32%).^{11,12,16} Estas diferencias probablemente reflejan variaciones étnicas y genéticas en la expresión fenotípica del lupus. La mayor tasa de nefritis en Manabí respecto a la serie de Zurita pone de relieve la carga de enfermedad renal que requiere detección y tratamiento tempranos en esta población.

Actividad de la enfermedad

El SLEDAI inicial medio de 9,8 indica una actividad moderada-alta al diagnóstico, cifra muy similar al SLEDAI basal de la cohorte GLADEL (10,2)^{14,17} y característicamente más elevada que la de cohortes caucásicas como RELESSER (SLEDAI de 2,6) o LUMINA (SLAM de 8,5, actividad leve).^{11,12,16} La correlación demostrada entre SLEDAI y SLAM-R ($r = 0,873$; $p < 0,01$)¹⁶ permite esta comparación entre índices.

La reducción del SLEDAI de 9,88 a 3,36 durante el seguimiento representa una transición de actividad moderada-alta a actividad leve/remisión, un cambio clínicamente relevante que refleja la respuesta al tratamiento. Conforme a las recomendaciones del ACR, estos datos apoyan la necesidad de valoraciones frecuentes en pacientes que experimentan cambios clínicos o ajustes terapéuticos.^{18,19}

Daño acumulado

El SDI medio fue de 1,1 ($\pm 1,8$), con un 40,6% ($n = 58$) de los pacientes mostrando daño irreversible. Estas cifras se sitúan en la zona intermedia de lo publicado por Bernatsky et al. (2008) para la cohorte GLADEL, donde el daño orgánico en pacientes mestizos tiende a aparecer de forma precoz.^{15,17}

El análisis estadístico identificó el compromiso renal severo (nefritis clase III–VI; $p = 0,002$) y las convulsiones ($p = 0,010$) como determinantes de un SDI elevado. La leucopenia ($p = 0,002$) se posicionó como un marcador de daño tan potente como la afectación renal, lo que sugiere que la citopenia persistente actúa como subrogado de la actividad inflamatoria crónica o de la toxicidad farmacológica acumulada. Las úlceras orales ($p = 0,030$) y la pleuritis ($p = 0,019$) también se asociaron con mayor daño, indicando que manifestaciones serosas y mucocutáneas recurrentes merecen atención en el seguimiento del paciente mestizo con LES.

La afectación predominante de los dominios renal y musculoesquelético (23,8% cada uno), seguida por el compromiso ocular y metabólico (10,5%), subraya la necesidad de intervención terapéutica temprana y de

estrategias dirigidas al objetivo (Treat-to-Target, T2T) para mitigar la acumulación de daño crónico. En relación con la edad, el 51% de los pacientes con daño acumulado (31 de 58) tenía más de 50 años, lo que confirma que el lupus de debut tardío, aunque menos activo, presenta mayor daño acumulativo por comorbilidades.^{22,23,24}

Tratamiento

El 95% de los pacientes mantenía hidroxiquina (HCQ) en la última consulta, cifra que supera la del registro RELESSER (84,6%) y es congruente con la tendencia de la cohorte GLADEL, donde los antimaláricos son el pilar terapéutico para reducir brotes y daño orgánico.^{12,17} El 50% mantenía prednisona en dosis de ≤ 5 mg/día, resultado comparable al de RELESSER (52,4%). El uso de micofenolato (23%) y azatioprina (21%) refleja un manejo acorde a la alta prevalencia de compromiso renal, y el acceso a rituximab (12,6%) evidencia un escalonamiento terapéutico moderno.

La evidencia procedente de estudios de gran tamaño (>52.000 pacientes) confirma que la HCQ reduce significativamente el riesgo cardiovascular (OR ajustado: 0,63; IC 95%: 0,57–0,69), pero únicamente con uso sostenido.²¹ Por otra parte, los glucocorticoides inducen infecciones graves de forma dosis-dependiente: dosis de 60 mg/día de prednisona triplican el riesgo respecto a 25 mg/día. El tratamiento debe individualizarse, especialmente en pacientes frágiles con alta susceptibilidad a sepsis.^{20,21}

Estrategia Treat-to-Target

La remisión sostenida (DORIS) o baja actividad de la enfermedad (LLDAS) reduce significativamente los brotes y el daño orgánico, mientras que la actividad persistente y el uso crónico de glucocorticoides son los principales predictores de mortalidad y secuelas irreversibles.^{22,23,24} Bajo la estrategia T2T, el periodo de seis meses constituye una ventana crítica para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que los respondedores tardíos más allá de este punto son excepcionales y los ajustes tempranos en los inmunosupresores mejoran las tasas de remisión.^{24,25} La implementación exitosa de esta estrategia en Manabí depende de optimizar el acceso a la atención especializada y garantizar la cobertura sostenida de fármacos de alta complejidad. El mejor conocimiento de la inmunidad innata como blanco terapéutico ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos como el anifrolumab (bloqueador del receptor de interferón tipo I), cuya eficacia amplía las opciones de tratamiento personalizado.²⁵

Funcionalidad

El Índice de Katz mostró una elevada autonomía en la cohorte: el 90,6% (n = 126) fue clasificado como tipo A (independiente). Las limitaciones funcionales se concentraron en un grupo minoritario, con un 5,6% de pacientes con dependencia parcial (niveles B, C y D) y un 3,5% (n = 5) con dependencia total (tipo G). Estos resultados sugieren que, a pesar del daño orgánico y la alta prevalencia de compromiso renal, la mayoría de los pacientes conserva la capacidad para realizar actividades cotidianas. Según reportes del registro RELESSER, la población latinoamericana presenta formas más graves de limitación funcional que la población caucásica dominante en registros europeos.²⁶ La alta tasa de independencia en nuestro estudio podría relacionarse con la optimización terapéutica alcanzada (95% de HCQ, reducción del SLEDAI a 3,36).

Limitaciones

El presente estudio tiene varias limitaciones. La inclusión de pacientes no fue aleatoria, por lo que no se puede garantizar la representatividad completa de la población con LES en Manabí. La muestra se limita a usuarios del IESS, excluyendo pacientes atendidos en el Ministerio de Salud Pública o en el sector privado, cuyas características sociodemográficas y acceso a tratamientos podrían diferir. El seguimiento fue incompleto en algunos casos debido a la dinámica de la red de salud local, que permite que el paciente reciba atención en distintas instituciones. El 12,6% de los pacientes fue incluido a pesar de no cumplir estrictamente los criterios EULAR/ACR 2019 (ANA por ELISA sin titulación), lo que podría afectar la homogeneidad de la cohorte. Al inicio del periodo de estudio (2010), la provincia contaba con solo dos reumatólogos en la seguridad social; aunque actualmente dispone de ocho especialistas, la limitación histórica de personal pudo haber condicionado el volumen de captación inicial.

CONCLUSIONES

Este trabajo constituye el primer estudio descriptivo de las características clínicas y serológicas de los pacientes con LES en la provincia de Manabí. La cohorte presenta un fenotipo mestizo agresivo con una alta carga de daño renal (42%). La nefritis proliferativa, las manifestaciones neuropsiquiátricas severas y la leucopenia son los principales promotores del daño orgánico irreversible en esta población.

La implementación de estrategias T2T ha permitido una reducción significativa de la actividad (SLEDAI de 9,88 a 3,36) y una buena independencia funcional en el 90,6% de los pacientes. Es necesario reducir el retraso diagnóstico mediante la estandarización de las pruebas de ANA por inmunofluorescencia. El manejo del lupus en esta provincia debe seguir un modelo equitativo que facilite el acceso a terapias biológicas y fortalezca la atención de la salud reproductiva. Estos datos documentan la realidad epidemiológica local y establecen una línea de base para futuras investigaciones en la región.

REFERENCIAS

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587-96.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039.
3. Pons-Estel BA, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-68.
4. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799-814.
5. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
6. Guevara-Pacheco S, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1195-204.
7. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):605-20.
8. Uribe A, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1934-40.
9. Sutton EJ, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):352-61.
10. Lattanzi B, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S112-7.

11. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, et al. Aportaciones del registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) al conocimiento del lupus eritematoso sistémico en España. *Reumatol Clin.* 2021;17(5):245-9.
12. Rúa-Figueroa I, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER). *Medicine (Baltimore).* 2015;94(1):e267.
13. Ramírez-Flores MF, et al. Factors associated with delay in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus in adult patients: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(11):5597-610.
14. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: methods and 2-year baseline characteristics. *Lupus.* 2004;13(12):939-48.
15. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Gladman DD, Urowitz M, et al. Early damage in systemic lupus erythematosus: results from a Latin American cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):687-92.
16. Alarcón GS, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a Multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1168-72.
17. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Zevallos F. Lupus in Latin America: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000314.
18. Sammaritano LR, et al. American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(1):1-25.
19. Govea-Peláez S, et al. A Novel Scoring System for Diagnosing Systemic Lupus Erythematosus-Related Cytopenias: Insights From a Cohort Study. *J Clin Rheumatol.* 2025;31(7):e201-8.
20. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):869-74.
21. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(3):411-9.
22. Ugarte-Gil MF, et al. Time in remission and low disease activity state (LDAS) are associated with a better quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: results from LUMINA (LXXIX). *RMD Open.* 2019;5(2):e000955.
23. Van Vollenhoven RF, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000538.
24. Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(4):451-66.
25. Rodríguez MA, Blasini AM. Just Autoimmunity? The Role of the Innate Immune Response in Lupus. *J Clin Rheumatol.* 2025;31(2):79-83.
26. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185(12):914-9.
27. Merlo P. Perfil clínico y laboratorial del lupus eritematoso sistémico en Quito-Ecuador. *Reumatología Al Día.* 1995;2(2):6-8.
28. Zurita Gavilanes L, Ríos Acosta C, Moreno Álvarez M. Características clínicas e inmunológicas de 107 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Al Día.* 1995;2(2):11-5.
29. Manrique de Lara A, et al. Unmet Needs in the Care of Systemic Lupus Erythematosus: Insights and Recommendations from Patients and Rheumatologists in Latin America. *J Clin Rheumatol.* 2026;32(Suppl 1):S58-65.
30. Elia D, Zucchi D, Silvagni E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2025. *Clin Exp Rheumatol.* 2025;43(3):397-405.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Síndrome de Löfgren como forma de presentación inicial de sarcoidosis

Santiago Andrés Guzmán García,¹ Erika Antonia Jiménez Loaiza,² David Alejandro Castro Valle,² Esteban Rodríguez Jaramillo,³ Andy Paul Vite Valverde⁴

¹Reumatólogo. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. Loja, Ecuador.

³Radiólogo. Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador.

²Estudiante, Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

⁴Neumólogo – Internista. Hospital Clínica San Agustín. Loja, Ecuador.

Löfgren's syndrome as the initial presentation of sarcoidosis

PALABRAS CLAVE

Eritema nodoso, paniculitis septal, sarcoidosis, síndrome de Löfgren, hipersensibilidad, adenopatías hiliares, infección de tracto respiratorio superior

KEYWORDS

Erythema nodosum, septal panniculitis, sarcoidosis, Löfgren's syndrome, hypersensitivity, hilar lymphadenopathy, upper respiratory tract infection

CORRESPONDENCIA

Santiago Andrés Guzmán García
Hospital Clínica San Agustín, Loja-Ecuador.

reumatologiaoja@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1237-7927>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 24/02/2026

Fecha de aceptación: 12/03/2026

RESUMEN

El presente caso describe un paciente con eritema nodoso (EN), asociado a oligoartritis asimétrica de miembros inferiores y adenopatías hiliares bilaterales, hallazgos que ponen de manifiesto la importancia del reconocimiento de la tríada clínica del síndrome de Löfgren. Asimismo, resalta el valor de los hallazgos radiológicos tempranos y de un abordaje diagnóstico integral para favorecer un pronóstico adecuado. En la mayoría de los casos, el diagnóstico puede realizarse con base en la sospecha clínica y los hallazgos radiológicos cuando se identifica la tríada clásica; no obstante, la confirmación histopatológica puede ser necesaria en situaciones seleccionadas.

ABSTRACT

This case describes a patient with erythema nodosum (EN), accompanied by asymmetric oligoarthritis of the lower extremities, and bilateral hilar lymphadenopathy. It highlights the importance of recognizing the clinical triad of Löfgren's syndrome, identifying early radiologic findings, and adopting a comprehensive approach to ensure a favorable prognosis. The diagnosis is primarily based on clinical and radiological suspicion when the classic triad is present, although histopathological confirmation may be required in selected cases.

INTRODUCCIÓN

El eritema nodoso constituye la forma más frecuente de paniculitis septal y representa una reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente frente a diversos estímulos infecciosos, inflamatorios o sistémicos y se presenta como lesiones eritematosas nodulares, dolorosa. Por lo general se ubican en miembros inferiores en la región pretibial, pero se puede presentar en tobillos, muslos y antebrazos.¹ Estas lesiones pueden evolucionar de una coloración rojiza brillante o violáceo hasta un color amarillento-verdoso; no se forman úlceras y se resuelven sin rastro de atrofia o cicatriz. Suele ser de carácter idiopático, donde la patogenia de la enfermedad se desarrolla en torno a una respuesta de hipersensibilidad que da como resultado la formación de complejos inmunes y su depósito en las vénulas septales de la grasa subcutánea. Por otro lado, algunos autores reportaron que en situaciones no complicadas no se presentan inmunocomplejos circulantes, llegando a determinarse como un proceso de hipersensibilidad retardada tipo IV.²

Los estudios de laboratorio en el diagnóstico del eritema nodoso son inespecíficos. Sin embargo, se recomienda en la búsqueda de la etiología la realización de un hemograma completo, reactantes de fase aguda y pruebas dirigidas de acuerdo a la sospecha clínica (serología para *Streptococcus*, PPD, radiografía de tórax o estudios para enfermedades sistémicas autoinmunes). El diagnóstico de EN es clínico, sin embargo, se puede confirmar con el resultado de la biopsia cutánea. Cuando el eritema nodoso está asociado a síntomas sistémicos, articulares o pulmonares y existe la necesidad de descartar otras enfermedades granulomatosas como sarcoidosis o neoplasias asociadas, se debe tomar una biopsia del ganglio o lesión más accesible.³

El síndrome de Löfgren representa una forma aguda y característicamente autolimitada de la sarcoidosis, donde se determina clínicamente por la tríada clásica de: eritema nodoso, adenopatías hiliares bilateral y artritis predominantemente de tobillos. Se presenta con mayor frecuencia en jóvenes y se suele asociar a un pronóstico favorable con elevadas tasas de remisión espontánea. El diagnóstico temprano de este síndrome nos permite evitar procedimientos invasivos o incluso tratamientos excesivos. Asimismo, las recaídas resultarán menos frecuentes que en la sarcoidosis crónica general.^{4,5}

La sarcoidosis implica un proceso inflamatorio sistémico de etiología no conocida, en la que se observa la formación de granulomas no caseificantes en varios órganos, principalmente en sistema linfático y pulmón; el compromiso cutáneo, articular y ocular son menos frecuentes,

pero aportan relevancia para realizar un diagnóstico temprano. La clínica resulta heterogénea e implica tanto formas asintomáticas como enfermedad multiorgánica. En los últimos años, el diagnóstico ha evolucionado hacia hallazgos radiológicos e inmunológicos, reservando la confirmación histológica para casos difíciles de diagnosticar. A diferencia del resto de variantes de sarcoidosis, el síndrome de Löfgren se suele asociar a formas más agudas y con mejor respuesta al tratamiento, con poca necesidad de inmunosupresión prolongada.^{6,7}

Para los casos muy sintomáticos, se comprobó que el uso de colchicina (0,6 mg 2 veces al día durante 8 meses) puede mejorar o incluso eliminar por completo dichos síntomas. La primera línea, aunque no siempre suficiente, suelen ser los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) con el fin de aliviar el dolor e inflamación característicos de la enfermedad, seguido del uso de glucocorticoides y fármacos ahorradores de glucocorticoide como metotrexato, azatioprina. El manejo no farmacológico incluye reposo, elevación de las piernas y medidas de compresión venosa, especialmente con el uso de medias o vendajes en momentos de mayor actividad.^{8,9}

El objetivo de la presente revisión es presentar un caso clínico de un paciente de 34 años con cuadro clínico sugestivo de Síndrome de Löfgren.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 34 años acude a consulta por presentar lesiones nodulares eritematosas dolorosas en rodilla y tobillo izquierdo de 1 semana de evolución, acompañado de artritis de tobillos y rodilla derecha, con antecedente de episodio infeccioso respiratorio superior una semana previo al cuadro actual.

Consulta con medicina general, quienes solicitan exámenes de laboratorio donde destaca dímero D positivo y elevación leve de reactantes de fase aguda. Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y renal, dentro de la normalidad. VIH y VDRL resultaron negativos. Recibió tratamiento antibiótico por antecedente infeccioso y por sospecha diagnóstica de celulitis junto con AINE (por 1 mes) sin mejoría, con progresión de las lesiones cutáneas y aumento del dolor articular. Por lo que se complementó estudio con Eco Doppler de Miembros inferiores con reporte de lesiones compatibles con Eritema Nodoso, motivo por el que es derivado al Servicio de Reumatología, para reevaluación. A la exploración llamó la atención la presencia de sinovitis en rodilla derecha y en ambos tobillos además de las lesiones previamente

descriptas generalizadas en miembros inferiores. Se solicitaron estudios complementarios para descartar etiologías asociadas a eritema nodoso. (Tabla 1)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En estudios de laboratorio destacó la presencia de hipercalemia, hallazgo descrito con relativa frecuencia en pacientes con sarcoidosis. Ante la sospecha de síndrome de Löfgren, se solicitó tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax (figura 1). El informe radiológico evidenció múltiples adenomegalias mediastínicas, hallazgos sugestivos de sarcoidosis. Se solicitó la determinación de enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuyos niveles se encontraron

elevados, lo cual puede observarse en pacientes con sarcoidosis. Se descartaron causas infecciosas y autoinmunes (pruebas negativas para VIH, VDRL, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, etc). Se solicitó valoración por neumología, que decidió realizar broncoscopia con toma de biopsia de ganglios mediastínicos para confirmación histopatológica y descartar trastornos linfoproliferativos. El reporte de patología fue compatible con enfermedad granulomatosa relacionada con sarcoidosis (figura 2). Por tal motivo, se inició tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas y metotrexato, debido a la inadecuada respuesta previa a AINE y a la presencia de manifestaciones cutáneas de sarcoidosis, cada vez más intensas y llamativas. El paciente presentó una adecuada respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Evolución de parámetros de laboratorio.

Parámetro	10 ago/2025	13 ago/2025	20 sep/2025
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.73	6.93	—
Neutrófilos absolutos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.51	4.3	—
Linfocitos absolutos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.84	2.1	—
Hemoglobina (g/dL)	16.9	16.7	—
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	359	339	—
Glucosa (mg/dL)	89	94	—
Urea (mg/dL)	34	29	—
Creatinina (mg/dL)	0.83	0.76	—
Dímero D (elevado)	959 ng/mL	656 ng/mL	—
VSG (mm/h)	12	14	34
Fibrinógeno (mg/dL)	—	300	—
PCR (mg/L)	2.5	10	24
VIH	—	Negativo	—
VDRL	—	No reactivo	—
ANA (IFI)	—	—	Negativo
ANCA	—	—	Negativo
Quantiferon para tuberculosis	—	—	Negativo
TGO (U/L)	—	—	13
TGP (U/L)	—	—	14
Sodio (mEq/L)	—	—	142
Potasio (mEq/L)	—	—	4.6
Fósforo (mg/dL)	—	—	3.46
Calcio iónico (mmol/L)	—	—	1.26
Calcio total (mg/dL)	—	—	10.5
ASTO (U/mL)	—	—	99
C3 (mg/dL)	—	—	134
C4 (mg/dL)	—	—	37
Enzima Convertidora de Angiotensina (Inferior a 11.3 U/L)	—	—	22

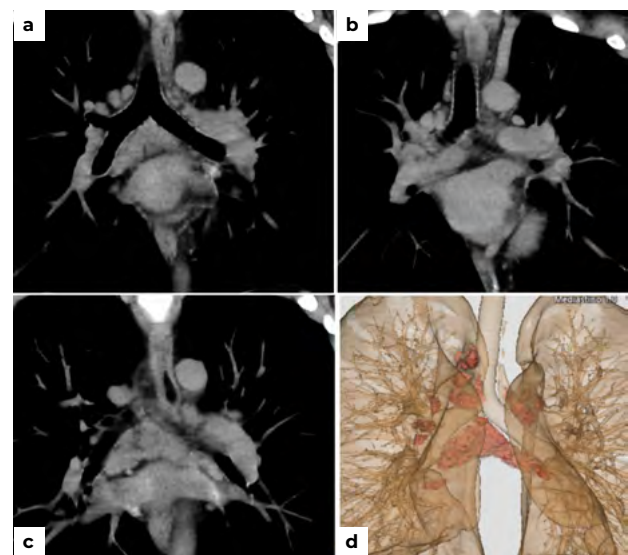


Figura 1. TC simple de tórax. Reconstrucciones coronales de mediastino (Vol. Rend a,b,c) y 3D (d) muestran la presencia de múltiples adenopatías de tamaño variable en los niveles paratraqueal inferior derechos, subcarinales e hiliares bilaterales.

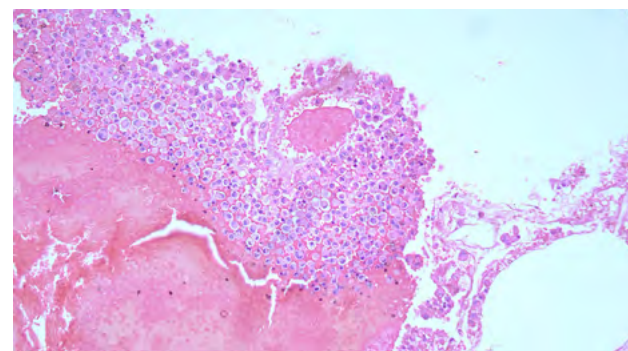


Figura 2. Biopsia de Ganglio Mediastinal: Los frotis examinados y la técnica de bloque celular muestran frecuentes células inflamatorias constituidas por macrófagos. Además hemorragia y fibrina dispersas. En el material examinado no se observan células atípicas. Los hallazgos citológicos y de bloque celular son compatibles con "proceso inflamatorio crónico granulomatoso".

DISCUSIÓN

Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de síndrome de Löfgren. Los criterios clínicos para este trastorno han demostrado un alto valor predictivo positivo al combinar eritema nodoso, artritis bilateral de tobillos y adenopatías hiliares bilaterales. El reconocimiento de esta tríada puede evitar procedimientos invasivos, dado que la especificidad puede superar el 95% en presencia de la tríada completa, lo que resulta clínicamente relevante, especialmente en pacientes jóvenes con presentación aguda. La ausencia de autoanticuerpos y de hallazgos sugestivos de otras enfermedades confiere mayor utilidad a estos criterios diagnósticos.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que puede afectar prácticamente a cualquier órgano. Se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes. Su prevalencia varía geográficamente, siendo más común en países nórdicos y en ciertas poblaciones, como los afroamericanos. La enfermedad suele manifestarse entre los 20 y 40 años, afectando por igual a ambos sexos en la mayoría de las poblaciones, aunque existen diferencias en la presentación clínica.⁸ La forma de presentación aguda, como el síndrome de Löfgren, se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de ascendencia europea. El eritema nodoso, una manifestación común de este síndrome, se caracteriza por nódulos subcutáneos dolorosos, de coloración rojiza, que suelen aparecer en la región pretibial. En este caso, las lesiones se localizaron en rodilla y tobillo, lo cual, aunque compatible con lo descrito en la literatura, resalta la necesidad de una evaluación clínica exhaustiva para un diagnóstico preciso.

La presentación clínica del paciente incluyó un cuadro de infección de vías respiratorias superiores (IVRS) previo al inicio de los síntomas articulares y cutáneos, lo cual podría actuar como factor desencadenante. Se ha postulado que ciertos agentes infecciosos, como micobacterias o *Cutibacterium acnes*, podrían actuar como antígenos que desencadenan una respuesta inmunológica en individuos genéticamente susceptibles.⁹

Sin embargo, a pesar de estas asociaciones, la etiología de la sarcoidosis no está totalmente clara. La artritis, que en este paciente afectó rodilla y tobillo, se presenta en el 25-50% de los casos agudos y suele ser transitoria y autolimitada. Las adenopatías hiliares, visibles en la

tomografía de tórax, constituyen el hallazgo radiológico distintivo y están presentes en más del 90% de los casos de síndrome de Löfgren.^{10,11,12}

Los hallazgos de laboratorio en la sarcoidosis son inespecíficos, pero suelen mostrar un patrón inflamatorio. Es común encontrar elevación de reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR; sin embargo, en este caso los valores iniciales no estaban marcadamente elevados. La hipercalcemia y la hipercalciuria son otras alteraciones metabólicas descritas en esta enfermedad que se evidenciaron en este paciente. La ECA puede estar elevada hasta en el 60% de los casos, aunque su valor diagnóstico es limitado. Los autoanticuerpos, como ANA y ANCA, suelen ser negativos, lo que contribuye a descartar otras enfermedades reumatológicas.¹¹

La distinción entre el síndrome de Löfgren y otras patologías que pueden manifestarse con eritema nodoso y artritis, como tuberculosis, enfermedades inflamatorias intestinales o infecciones por hongos, es fundamental. La ausencia de hallazgos que sugieran estas entidades, junto con el cuadro clínico y radiológico, orienta el diagnóstico hacia sarcoidosis. Aunque la biopsia de adenopatías mediastinales no es un requisito indispensable cuando la triada clínica es evidente, puede ser útil para confirmar la presencia de granulomas no caseificantes y excluir otras causas, como linfoma o tuberculosis, como se realizó en el presente caso.¹³

El seguimiento clínico es clave para monitorear la progresión de la enfermedad y asegurar una resolución adecuada. La colaboración multidisciplinaria con neumología es necesaria para la confirmación histopatológica del diagnóstico y la exclusión de otras etiologías.^{9,12,14}

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome de Löfgren: La presencia de la tríada completa (eritema nodoso, artritis de tobillos, adenopatías hiliares bilaterales) alcanza un valor predictivo positivo cercano al 95%, permitiendo el diagnóstico sin necesidad de confirmación histológica en la mayoría de los casos.^{15,16}

Criterio	Descripción	Valor diagnóstico reportado
Eritema nodoso	Lesiones nodulares eritematosas, usualmente en extremidades inferiores	Presente en >70% de casos de Löfgren
Artritis/Artralgias	Oligoartritis, típicamente en tobillos y rodillas, de inicio agudo	Especificidad 90-95% cuando se combina con adenopatías
Adenopatías hiliares bilaterales	Documentadas en radiografía o TAC de tórax	Sensibilidad >80% en presentación inicial
Curso agudo	Síntomas de menos de 2-3 meses de evolución	Asociado a remisión espontánea en 80-90% de casos

Los estudios de imagen son útiles ante la sospecha de Sarcoidosis pulmonar, la clasificación de Scadding continúa vigente como herramienta fundamental para describir la afectación torácica. Aunque no es estrictamente pronóstica, orienta el seguimiento y se correlaciona con la probabilidad de resolución espontánea. Estudios recientes reportan que los estadios I y II presentan remisión en más del 80% de los casos, mientras que los estadios III y IV conllevan mayor riesgo de cronicidad y compromiso funcional.^{17,18}

Tabla 3. Estadios tomográficos de afección pulmonar de Sarcoidosis: El estadio I, presente en este caso, se correlaciona con un pronóstico favorable y con frecuencia no requiere más que tratamiento sintomático.^{17,18}

Estadio	Hallazgos radiográficos/imagen	Implicación pronóstica
Estadio 0	Radiografía normal	Puede corresponder a enfermedad extra-torácica
Estadio I	Adenopatías hiliares bilaterales sin infiltrado pulmonar	Alta tasa de resolución espontánea (>80%)
Estadio II	Adenopatías hiliares + infiltrados pulmonares	Resolución frecuente, pero riesgo de progresión
Estadio III	Infiltrados pulmonares sin adenopatías hiliares	Mayor riesgo de cronicidad, resolución menos frecuente
Estadio IV	Fibrosis pulmonar avanzada	Pronóstico reservado, menor tasa de reversibilidad

El tratamiento del síndrome de Löfgren es sintomático y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve espontáneamente en menos de dos años. Los AINEs son la primera línea terapéutica para el manejo de la artritis y el eritema nodoso. En casos en los que los síntomas son graves o persistentes, tales como compromiso articular y cutáneo persistente o manifestaciones extrapulmonares activas y de curso prolongado, puede considerarse glucocorticoides a dosis bajas con conjunto con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). Entre las opciones se incluye metotrexato (10–15 mg semanales), o azatioprina, que puede emplearse como alternativa al metotrexato en pacientes con contraindicaciones. Como alternativas se incluyen leflunomida y micofenolato mofetil, especialmente en casos refractarios o cuando los anteriores no son bien tolerados. La hidroxiquina puede ser útil en manifestaciones cutáneas, hipercalcemia o algunos casos de neurosarcoidosis; sin embargo, no se considera de primera elección en presencia de artritis o adenopatías hiliares.^{19,20}

Finalmente, un estudio realizado en Turquía, determinó que uno de los factores etiológicos más frecuentes asociados al eritema nodoso corresponde a las infecciones del tracto respiratorio superior, seguida de la enfermedad de Behcet.²¹

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso característico de eritema nodoso en el contexto de síndrome de Löfgren, con manejo inicial con AINEs con inadecuada respuesta inicial, en el que fue necesario el uso de glucocorticoides y FARME, con adecuada respuesta. La exclusión de infecciones, neoplasias y otras enfermedades autoinmunes resultó fundamental en el abordaje diagnóstico integral; sin embargo, no puede descartarse la infección de tracto respiratorio superior que presentó como antecedente. Este caso resalta la importancia de reconocer la tríada clínica clásica y su correlación radiológica en estadios tempranos de la enfermedad, lo que permite realizar un diagnóstico oportuno. Asimismo, enfatiza la importancia del seguimiento multidisciplinario para optimizar el manejo y el pronóstico en pacientes con manifestaciones sistémicas agudas.

REFERENCIAS

- Ioannou P, Andrianaki AM, Dimopoulou D, Kruger-Krasagakis S, Koumaki D, Kofteridis DP, et al. Características clínicas de los pacientes con Erythema Nodoso y Riesgo de Recaída - un estudio de 17 años. *Maedica*. 2022;17(2):259–63 <https://doi:10.26574/maedica.2022.17.2.259>.
- Pérez-Garza DM, Chávez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema nodosum: a practical approach and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):367–78. <https://doi:10.1007/s40257-021-00592-w>.
- Ungprasert P, Vrazo A. Epidemiology and clinical manifestations of sarcoidosis. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(1):170–184.
- Flores R, Caridade S. Löfgren syndrome: clinical presentation, clinical course, and literature review. *Cureus*. 2023;15(2):e35234. <https://doi:10.7759/cureus.35234>.
- Hillerdal G, et al. A retrospective study on clinical features and long-term outcome in Löfgren's syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9): e13328.
- Sève P, et al. Sarcoidosis in 2023: a new approach to diagnosis, staging, and management. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(4):987–996.
- Smedslund G, et al. Acute sarcoidosis (Löfgren's syndrome): clinical course and management in a Scandinavian cohort. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2701–2710.
- Kono M, et al. Atypical presentations of sar-

- coidosis in the elderly. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(6):1195–200.
9. Hrin M, Patel P, Jorizzo J, Feldman S, Huang W. Colchicine para eritema nodosum: una serie de casos retrospectiva. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(3):AB161.
 10. Menta N, Vidal SI, Sharpe S, Nasser M, Friedman A. On the Nod: A Scoping Review on Proposed Management Strategies for Erythema Nodosum. *J Drugs Dermatol*. 2025;24(6):641–642.
 11. Valeyre D, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2020;396(10260):1641–54.
 12. Sève P, et al. Sarcoidosis in 2023: a new approach to diagnosis, staging, and management. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(4):987–96.
 13. Hillerdal G, et al. A retrospective study on clinical features and long-term outcome in Löfgren's syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9): e13328.
 14. Valesini G, et al. Sarcoidosis: current controversies and future challenges. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):1–10.
 15. Smedslund G, Rollag H, Slowikowska-Hilczer J, et al. Acute sarcoidosis (Löfgren's syndrome): clinical course and management in a Scandinavian cohort. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2701–10.
 16. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am Fam Physician*. 2016;93(10):840–8.
 17. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155–67.
 18. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official ATS clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8): e26–e51.
 19. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med*. 2021;384(26):2534–2546.
 20. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):389–402.
 21. Cantante R, Ezekinci S. Factores típicos y rasgos histopatológicos en el eritema nodosum: un estudio transversal retrospectivo de 6 años. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2021;30(2):57–61.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Encefalitis autoinmune por anticuerpos Anti NMDA-R, posterior a infección por Covid-19 en pediatría: A propósito de un caso

Andrés González-Cabrera,¹ Miryam Troya-Toro,¹ Daniel Cruz-Montesinos,² Cristina Herrera-Mora³

¹Médico Residente Servicio de Pediatría, Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert. Guayaquil, Ecuador.

³Médico Tratante Servicio de Reumatología, Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert. Guayaquil, Ecuador.

²Médico Tratante Servicio de Neurología, Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert. Guayaquil, Ecuador

Autoimmune encephalitis due to Anti NMDA-R antibodies, following Covid-19 infection in pediatrics: A case report

PALABRAS CLAVE

Encefalitis anti-receptor NMDA, Pediatría, COVID-19, Rituximab, Refractoriedad

KEYWORDS

Anti-NMDA receptor encephalitis, Pediatrics, COVID-19, Rituximab, Refractoriness

CORRESPONDENCIA

Dr. Andrés Gonzalez Cabrera
Médico Residente del Servicio de Pediatría, Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador
Avda. Roberto Gilbert y Sufragio Libre, Guayaquil
Teléfono: 0985901559
E-mail: andres_gonzalezc@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4289-3957>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 26/01/2026

Fecha de aceptación: 10/03/2026

RESUMEN

La encefalitis anti-receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDA-R) es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por una compleja constelación de síntomas neuropsiquiátricos. Se presenta el caso de un adolescente de 17 años diagnosticado con encefalitis anti-NMDA-R, cuya aparición se asoció temporalmente a una infección reciente por COVID-19. El paciente manifestó convulsiones, ataxia y alteraciones conductuales progresivas, levantando la sospecha de encefalopatía autoinmune tras descartar etiologías infecciosas y tóxicas. A pesar del tratamiento de primera línea con corticoides e inmunoglobulina, el paciente presentó refractoriedad clínica, requiriendo escalonamiento terapéutico con Rituximab y Ciclofosfamida. La administración de esta terapia combinada resultó en una notable mejoría clínica y recuperación funcional. Este caso subraya la importancia del diagnóstico diferencial en presentaciones neuropsiquiátricas agudas y la utilidad de las terapias de segunda línea en cuadros refractarios asociados a desencadenantes virales.

ABSTRACT

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDA-R) encephalitis is an autoimmune inflammatory disease characterized by a complex constellation of neuropsychiatric symptoms. We present the case of a 17-year-old adolescent diagnosed with anti-NMDA-R encephalitis, the onset of which was temporally associated with a recent COVID-19 infection. The patient presented with seizures,

ataxia, and progressive behavioral changes, raising suspicion of autoimmune encephalopathy after ruling out infectious and toxic etiologies. Despite first-line treatment with corticosteroids and immunoglobulin, the patient exhibited clinical refractoriness, requiring escalation of therapy with rituximab and cyclophosphamide. Administration of this combination therapy resulted in significant clinical improvement and functional recovery. This case underscores the importance of differential diagnosis in acute neuropsychiatric presentations and the usefulness of second-line therapies in refractory conditions associated with viral triggers.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis anti-receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDA-R) es un trastorno inflamatorio autoinmune que, aunque de baja prevalencia global, constituye una de las causas más frecuentes de encefalitis autoinmune en la población pediátrica, con una incidencia estimada de 1.54 por millón de niños al año.^{1,2} Esta patología se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA, lo que resulta en una disfunción de la transmisión sináptica glutamatérgica.³ Clínicamente, el cuadro es heterogéneo y desafiante, manifestándose a través de cambios abruptos en el comportamiento, desintegración del lenguaje, crisis convulsivas, movimientos anormales e inestabilidad autonómica.^{1,4}

Si bien el pronóstico es variable, un número considerable de pacientes logra una recuperación sustancial con tratamiento inmunosupresor oportuno. Se ha postulado que las infecciones virales, como el virus del herpes simple, desempeñan un papel crucial como desencadenantes ("gatillantes") de la respuesta autoinmune.⁵ Recientemente, en el contexto de la pandemia, se ha establecido una relación emergente con la infección por coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), ya sea mediante mimetismo molecular o activación inmunológica inespecífica.^{6,7} Dada la limitada información sobre esta asociación en adolescentes, el presente reporte, describe el manejo exitoso de un caso refractario de encefalitis anti-NMDA-R posterior a COVID-19.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años de edad, quien acudió al servicio de emergencias tras presentar tres episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, de aproximadamente un minuto de duración cada una, asociadas a sialorrea y retrodesviación de la mirada. El paciente no refería antecedentes patológicos de importancia salvo un cuadro gripal tres semanas previas a su ingreso. Al examen físico inicial, se evidenció disartria, hiperreflexia generalizada, nistagmo bilateral y un estado de agitación psicomotriz.

Se inició una exhaustiva ruta diagnóstica para descartar causas metabólicas, infecciosas y tóxicas. La tomografía y la resonancia magnética cerebral no revelaron alteraciones estructurales (Figura 1). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró una pleocitosis leve (12 leucocitos/mm³, 100% mononucleares) con glucorraquia y proteinorraquia normales. Los paneles virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR para Herpes simple 1 y 2, Herpesvirus 6, citomegalovirus y Epstein-Barr fueron negativos, al igual que los cultivos bacterianos y el panel toxicológico en orina. Sin embargo, la serología para SARS-CoV-2 reportó IgM positiva (452 AU/mL) con IgG negativa, sugiriendo una infección reciente.

La evolución clínica fue tórpida. Durante la hospitalización, el paciente desarrolló fluctuaciones del sensorio, conductas estereotipadas, desinhibición y episodios recurrentes de agitación psicomotora que requirieron manejo antipsicótico. El electroencefalograma (EEG) inicial mostró un enlentecimiento focal fronto-temporal izquierdo; sin embargo, ante el deterioro neurológico, un EEG de control (Figura 2) evidenció progresión hacia una actividad generalizada de ondas lentas (Delta) con brotes frontales casi periódicos, compatible con encefalopatía severa.

Ante la sospecha de etiología autoinmune, se amplió el estudio serológico, encontrándose Anticuerpos Antinucleares (ANA) positivos (1:160) y un perfil ENA positivo para anti-Ro, anti-RNP y PM-Scl, además de positividad para anticuerpos contra nucleosomas y Ku; es importante señalar que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anti-Smith resultaron negativos. Asimismo, se detectaron niveles elevados de anti-

cuerpos anti-peroxidasa tiroidea (ATPO) de 141 UI/mL y de anticuerpos anti-tiroglobulina (ATG) de 1197 UI/mL, con niveles de hormonas tiroideas dentro de rangos normales. El diagnóstico definitivo se confirmó con la detección de anticuerpos anti-NMDA positivos en LCR.

Al cuarto día de hospitalización, se inició la terapia de primera línea con pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día durante tres días e Inmunoglobulina Humana Intravenosa (IGIV) a una dosis total de 2 g/kg, administrando 400 mg/kg/día por cinco días. Debido a la refractariedad del cuadro clínico, caracterizado por agitación psicomotriz y movimientos anormales persistentes, a los doce días del ingreso se escaló

a una terapia de segunda línea con Rituximab, administrando una dosis de 375 mg/m², durante cuatro semanas. Finalmente, ante la persistencia de la sintomatología y la evolución tórpida, se inició Ciclofosfamida a la sexta semana de estancia hospitalaria con una dosis de 500 mg/m². Con esta estrategia combinada, el paciente presentó una mejoría neurológica significativa, recuperando la conexión con el medio, la capacidad de alimentarse por sí mismo y la deambulacion con ayuda, siendo dado de alta con una pauta de descenso de corticoides y la planificación de dosis mensuales de ciclofosfamida para prevenir recaídas, continuando su manejo multidisciplinario con una marcada recuperación funcional.

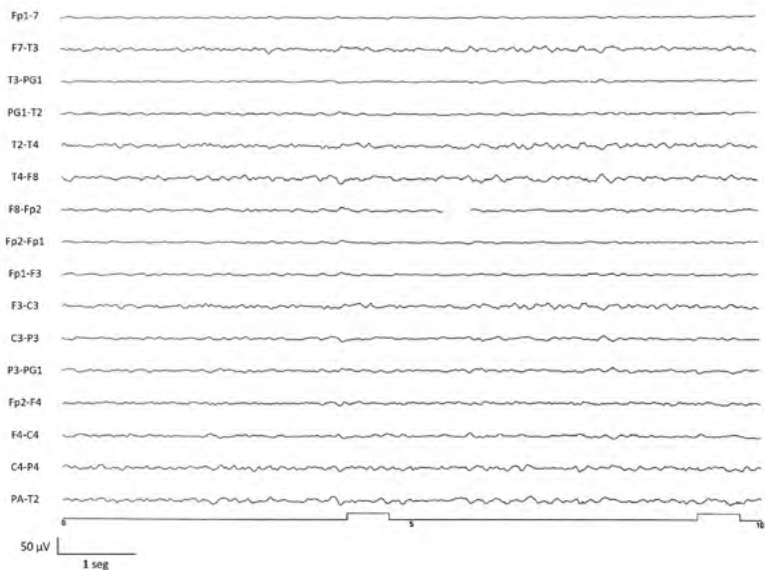


Figura 1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral simple en cortes axiales. El estudio no evidenció alteraciones estructurales, lesiones ocupativas ni cambios de señal en el parénquima cerebral al momento del ingreso.

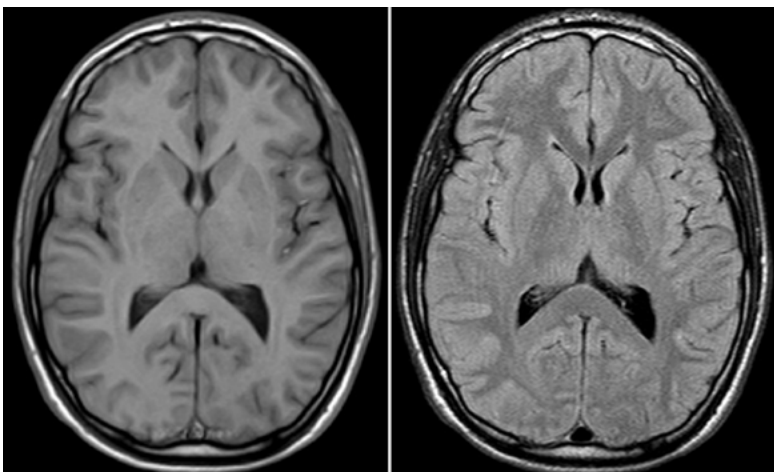


Figura 2. EEG realizado durante la fase de deterioro clínico (semana 3), mostrando actividad delta generalizada con predominio frontal, indicativa de encefalopatía severa.

DISCUSIÓN

La encefalitis anti-NMDA-R representa un desafío diagnóstico complejo, especialmente en presentaciones atípicas en adolescentes varones. A diferencia del fenotipo clásico descrito en mujeres adultas, frecuentemente asociado a teratomas ováricos y síntomas psiquiátricos iniciales, la presentación pediátrica masculina suele debutar con síntomas neurológicos focales o convulsivos, lo que puede retrasar la sospecha autoinmune.^{1,8} En el caso presentado, la manifestación inicial con ataxia y crisis convulsivas tónico-clónicas, seguida de un deterioro conductual "bifásico", ilustra la necesidad de mantener un alto índice de sospecha ante cualquier encefalopatía aguda inexplicable en este grupo etario.

Un hallazgo central en este reporte es la asociación temporal con la infección por SARS-CoV-2. La detección de IgM positiva para SARS-CoV-2 en conjunto con un hisopado por PCR negativo al ingreso, sumado al intervalo de latencia de tres semanas tras el cuadro respiratorio inicial, sugiere un mecanismo inmuno-mediado parainfeccioso en lugar de una invasión viral directa del sistema nervioso central.⁶ Se ha propuesto que este fenómeno ocurre por mimetismo molecular, dado que la proteína espiga del SARS-CoV-2 comparte homología estructural con ciertos epítomos gliales y neuronales, incluyendo subunidades del receptor NMDA.^{7,9} Esta reactividad cruzada podría explicar porque el cuadro neurológico emerge semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios, tal como ocurrió en nuestro paciente tras un intervalo de latencia de tres semanas.

Un hallazgo clave en este caso fue la presencia simultánea de varios autoanticuerpos (ANA, anti-Ro, anti-RNP y antitiroideos). Estos resultados revelan un estado de autoinmunidad sistémica subyacente, conocido en la literatura como poliautoinmunidad latente.¹⁰ Esto sugiere que el paciente poseía una susceptibilidad inmunogenética de base que, al verse expuesta al factor desencadenante inmunológico de la infección viral por COVID-19, dio lugar a la respuesta inmunológica que culminó en la encefalitis. En este contexto, se evaluó el diagnóstico diferencial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con inicio neuropsiquiátrico, dado que estos pacientes pueden presentar anticuerpos anti-NMDA positivos. Sin embargo, esta posibilidad fue considerada menos probable debido a la negatividad de los anticuerpos de alta especificidad en el perfil de Western

Blot, sumado a la ausencia de compromiso sistémico en otros órganos, como afectación renal o hematológica significativa. Este perfil de múltiples autoanticuerpos podría ser un biomarcador de severidad y refractariedad, alertando al clínico sobre la necesidad de un tratamiento más agresivo.

Desde el punto de vista neurofisiológico, la evolución del electroencefalograma (EEG) proporcionó una ventana crítica a la progresión fisiopatológica. Si bien el patrón clásico de delta en cepillo es específico, es poco frecuente en niños.¹¹ En nuestro paciente, la transición desde un enlentecimiento focal inicial hacia una actividad delta generalizada con brotes frontales rítmicos se correlacionó con el deterioro del sensorio y la refractariedad clínica. Este patrón de desorganización difusa refleja una disfunción sináptica extensa y se asocia en la literatura con periodos de recuperación más prolongados.¹¹

Finalmente, el manejo terapéutico resalta la importancia de la escalada rápida en casos refractarios. Aproximadamente el 50% de los pacientes con encefalitis anti-NMDA-R no responden a la inmunoterapia de primera línea (corticoides e IGIV).¹² Las guías de consenso internacional recientes enfatizan que la persistencia de síntomas tras 10-14 días de tratamiento inicial obliga a iniciar terapia de segunda línea.¹³ En nuestro caso, la introducción de Rituximab combinada con Ciclofosfamida fue determinante para revertir la encefalopatía. Esta respuesta favorable apoya la hipótesis de que, en casos severos con alta carga inflamatoria y autoinmunidad sistémica, el bloqueo dual de la respuesta humoral es una estrategia segura y eficaz para prevenir secuelas neurológicas permanentes.

CONCLUSIÓN

La encefalitis anti-NMDA-R debe considerarse en el diagnóstico diferencial de adolescentes con síntomas neuropsiquiátricos de inicio subagudo, particularmente tras una infección reciente por COVID-19. La variabilidad clínica y la normalidad de la neuroimagen inicial no deben retrasar la búsqueda de anticuerpos específicos. Este caso demuestra que la identificación temprana de formas refractarias y el uso escalonado de terapias de segunda línea, como Rituximab y Ciclofosfamida, son seguros y eficaces para modificar la historia natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
2. Wright S, Hacoheh Y, Jacobson L, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):521–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306795>
3. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):899–904. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1038>
4. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2018;76(1):41–49. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170176>
5. Armangue T, Spatola M, Vlasea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8)
6. Lee H, Jeon JH, Choi H, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after coronavirus disease 2019: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(35):e30464. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030464>
7. Sanchez-Larsen A, Rojas-Bartolomé L, Fernández-Valiente M, Sopelana D. Anti-NMDA-R encephalitis post-COVID-19: Case report and proposed physiopathologic mechanism. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(7):513–6. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.002>
8. Rosello R, Girela-Serrano B, Gómez S, Baig B, Lim M, Taylor S. Characterizing the features and course of psychiatric symptoms in children and adolescents with autoimmune encephalitis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2022;272(3):477–482. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01293-5>
9. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>
10. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, behavior, and immunity.* 2021;93:415–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
11. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O'Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure.* 2019;65:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.015>
12. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
13. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1052. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001052>

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Vasculitis por IgA con compromiso gastrointestinal en un adolescente: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Kerly Janina Cruz Mayor,¹ José Franco Litardo²

¹Médico Internista Reumatóloga. Hospital Naval de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

²Médico Internista. Hospital Naval de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

IgA vasculitis with gastrointestinal involvement in an adolescent: A case report and literature review

PALABRAS CLAVE

Vasculitis por IgA, Henoch-Schönlein, afectación gastrointestinal, caso clínico

KEYWORDS

IgA vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, gastrointestinal involvement, case report

CORRESPONDENCIA

Dra. Kerly Janina Cruz Mayor
naninac@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-5585-6630>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 22/01/2026
Fecha de aceptación: 16/03/2026

RESUMEN

La vasculitis por IgA es la vasculitis sistémica más frecuente en la edad pediátrica y adolescencia, caracterizada por depósito de inmunocomplejos de IgA en vasos de pequeño calibre. Las manifestaciones clínicas incluyen púrpura palpable, dolor abdominal, artritis y posible compromiso renal; la afectación gastrointestinal puede simular un abdomen agudo y representar un reto diagnóstico. Se presenta el caso de un paciente adolescente de 17 años de edad con dolor abdominal severo asociado a lesiones purpúricas en extremidades inferiores. Se realizaron estudios de laboratorio, tomografía abdominopélvica y endoscopia digestiva, además de biopsia cutánea para estudio histopatológico; no se efectuó inmunofluorescencia directa por no estar disponible en el hospital. La endoscopia evidenció compromiso gastrointestinal y la biopsia cutánea mostró vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, estableciéndose el diagnóstico definitivo de vasculitis por IgA (IgAV). El paciente fue tratado con glucocorticoides orales y ante la persistencia de dolor abdominal, recibió pulsos intravenosos, evolucionando favorablemente y sin evidencia de afectación renal. Este caso resalta la importancia de considerar la vasculitis por IgA en adolescentes con dolor abdominal agudo y púrpura palpable, ya que el diagnóstico clínico patológico y el tratamiento oportuno permite prevenir complicaciones graves.

ABSTRACT

IgA vasculitis is the most common systemic vasculitis in childhood and adolescence, characterized by the deposition of IgA immune complexes in small blood vessels. Clinical manifestations include palpable purpura, abdominal pain, arthritis, and possible renal involvement; gastrointestinal involvement can mimic an acute abdomen and present a diagnostic challenge. We present the case of a 17-year-old adolescent patient with severe abdominal pain associated with purpuric lesions on the lower extremities. Laboratory studies, abdominopelvic computed tomography, and digestive endoscopy were performed, in addition to a skin biopsy for histopathological examination; direct immunofluorescence was not performed because it was not available at the hospital. The endoscopy revealed gastrointestinal involvement, and the skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis of small vessels, establishing the definitive diagnosis of IgA vasculitis (IgAV). The patient was treated with oral glucocorticoids, and due to persistent abdominal pain, received intravenous pulses, progressing favorably with no evidence of renal involvement. This case highlights the importance of considering IgA vasculitis in adolescents with acute abdominal pain and palpable purpura, as timely clinical and pathological diagnosis and treatment can prevent serious complications.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis por IgA (anteriormente denominada púrpura de Schönlein-Henoch) es una vasculitis leucocitoclástica sistémica, mediada por inmunocomplejos con depósito predominante de inmunoglobulina A en pequeños vasos.¹ Clínicamente se caracteriza por la presencia de púrpura palpable, manifestaciones gastrointestinales (como dolor o sangrado abdominal), artralgias o artritis y glomerulonefritis.^{2,3} En la actualidad los criterios de Clasificación EULAR/PRINTO/PRES constituyen la referencia más utilizada para su diagnóstico como se observa en la Tabla 1. Aunque dichos criterios fueron desarrollados inicialmente para población pediátrica, han demostrado utilidad y aplicabilidad en adolescentes y adultos en la práctica clínica actual.⁴

Tabla 1. Criterios de Clasificación EULAR/PRINTO/PRES*

OBLIGATORIO: Púrpura o petequias con predominio en las extremidades inferiores
Y
Uno o más de los siguientes 4 criterios:
• Dolor abdominal (difuso de inicio agudo)
• Artritis o artralgia (de inicio agudo)
• Afectación renal (proteinuria y/o hematuria)
• Vasculitis leucocitoclástica con depósitos predominantes de IgA o CMN proliferativa con depósitos predominantes de IgA
Sensibilidad 100%; especificidad 87%

IgA immunoglobulin A-associated, EULAR/PRINTO/PRES European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Organisation/Paediatric Rheumatology European Society

La vasculitis por IgA es la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica, especialmente entre los 3 y 10 años de edad, aunque también puede presentarse en adolescentes y adultos.¹ El compromiso gastrointestinal es una de las manifestaciones sistémicas más comunes y puede constituir el síntoma inicial en un número significativo de casos.^{5,6} Este compromiso se atribuye en parte a la participación de las placas de Peyer como sitios inductores de la respuesta inmunitaria mediada por IgA.⁵

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos y en algunos casos, sangrado digestivo secundario a la afectación vasculítica de la mucosa y submucosa.^{6,7} Aunque la mayoría de los casos presentan un curso autolimitado, pueden desarrollarse complicaciones graves como edema significativo de la pared intestinal, isquemia, necrosis, perforación o intususcepción, esta última considerada la complicación quirúrgica más frecuente.

El manejo del compromiso gastrointestinal continúa siendo motivo de debate, particularmente en relación con el uso de glucocorticoides y terapias inmunosupresoras en casos con presentación severa. Asimismo, se ha descrito una posible asociación entre inmunológicos e inflamatorios, lo que sugiere la importancia de una evaluación integral en determinados pacientes.^{8,9}

JUSTIFICACIÓN

La vasculitis por IgA es una entidad frecuente en la infancia, sin embargo, su presentación en ado-

lescentes puede asociarse a manifestaciones clínicas más floridas y a un mayor riesgo de compromiso sistémico en comparación con niños de menor edad. El compromiso gastrointestinal puede constituir la manifestación inicial e incluso predominante, simulando cuadros de abdomen agudo y dificultando el diagnóstico oportuno.

La descripción de casos en este grupo etario resulta relevante debido a que la edad adolescente representa un periodo de transición clínica entre la presentación pediátrica clásica y las formas descritas en adultos, lo que puede implicar variaciones en evolución y en la toma de decisiones terapéuticas. Este reporte aporta evidencia sobre los desafíos diagnósticos y terapéuticos del compromiso gastrointestinal en las vasculitis por IgA en adolescentes, contribuyendo a fortalecer el reconocimiento temprano y el manejo adecuado de sus posibles complicaciones.

Objetivo:

- Describir la presentación clínica, el abordaje diagnóstico y el manejo terapéutico de un paciente adolescente con vasculitis por IgA y afectación gastrointestinal.
- Resaltar la importancia de un alto índice de sospecha en el contexto de un cuadro abdominal agudo para lograr un diagnóstico oportuno, así como destacar la relevancia de un enfoque multidisciplinario para optimizar los resultados clínicos en esta población de pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años de edad, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de relevancia. No refirió alergias conocidas, consumo de medicamentos recientes ni exposición a tóxicos.

Acudió por un cuadro clínico de tres semanas de evolución caracterizado inicialmente por lesiones purpúricas localizadas en extremidades inferiores, con posterior extensión en tronco y extremidades superiores. Se acompañó de artralgias en muñecas y articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, así como dolor abdominal tipo cólico, localizado en epigastrio y mesogastrio, sin factores exacerbantes ni atenuantes identificados. No presentó fiebre u otros síntomas sistémicos asociados.

Durante la exploración física se encontró hemodinámicamente estable. Presentó abdomen blando, poco deprimible y doloroso a la palpación en epigastrio y mesogastrio, sin signos de irritación peritoneal con ruidos hidroaéreos conservados. El examen cardiopulmonar no mostró alteraciones. A nivel cutáneo se observó dermatosis polimorfa caracterizada por máculas y pápulas eritematosas, algunas vesiculares y otras en fase de costra, de carácter pruriginoso, distribuidas en piernas, pies, codos y manos (Figuras 1: A,B,C). Al momento de la evaluación no se evidenció limitación funcional ni compromiso músculo-esquelético.

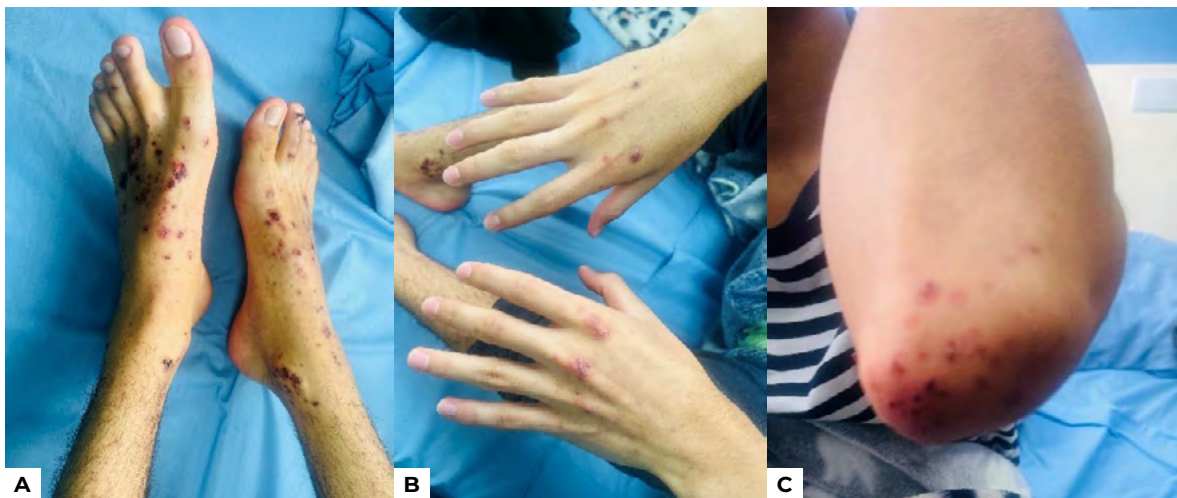


Figura 1.

HALLAZGOS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Los estudios de laboratorio de ingreso reportaron leucocitosis ($16.030/\mu\text{L}$) con neutrofilia ($12.300/\mu\text{L}$), hemoglobina $13,9 \text{ g/dl}$, hematocrito $40,8\%$, plaquetas en $434.000/\mu\text{L}$, urea ($32,91 \text{ mg/dl}$) y creatinina ($0,92 \text{ mg/dl}$). Enzimas hepáticas, glucosa y electrolitos se encontraron dentro de parámetros normales. La proteína C reactiva (PCR) fue positiva ($6,31 \text{ mg/dl}$). El examen general de orina no mostró alteraciones.

En la evaluación de causas infecciosas, las serologías para VIH, VDRL, Herpes Virus I y II, y virus de hepatitis A, B y C fueron negativas. Los estudios inmunológicos evidenciaron niveles normales de complemento, con resultados negativos para ANA, Anti-DNA, Anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos, Anti-SSA, Anti-SSB, factor reumatoide, Anti-CCP, Anti-JO1 y ANCA. Los niveles séricos de IgG (1260 mg/dl) e IgA (160 mg/dl) se reportaron normales sin embargo no excluye el diagnóstico. La determinación de crioglobulinas no fue realizada.

La búsqueda de sangre oculta en heces resultó positiva, con detección de *Helicobacter pylori*. Por ello, se efectuó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), que evidenció gastropatía inflamatoria petequeal en cuerpo gástrico, presencia de vaso angiodisplásico en fundus gástrico, así como úlcera bulbar y en la segunda porción del duodeno.

El estudio histopatológico de la mucosa duodenal mostró hiperplasia epitelial con cambios inflamatorios reactivos y un infiltrado inflamatorio mixto en el estroma, que focalmente se introducía en el epitelio glandular, hallazgos compatibles con úlcera duodenal.

La tomografía computarizada simple (TAC) de abdomen y pelvis no reveló alteraciones en hígado, vesícula biliar, bazo, páncreas ni riñones. Se describió estómago escasamente distendido, con importante dilatación de asas centrales compatible con íleo focal, además de adenopatías inguinales y femoral derecha.

La biopsia de piel reportó acantosis con espongiosis moderada, hiperqueratosis focal y formación de escamocrosta. La dermis papilar y reticular mostró infiltrado inflamatorio mixto perivascular, compuesto por linfocitos y polimorfonucleares, con infiltración transmural de neutrófilos, extravasación de glóbulos rojos y edema endotelial. No se observaron granulomas, necrosis ni células malignas. El cuadro histológico fue consistente con vasculitis. (Figura 2: A-B).

Tratamiento

El paciente recibió manejo de soporte con hidratación abundante, analgésicos y anticolinérgicos. Debido a la persistencia del dolor abdominal, se administraron pulsos de metilprednisolona intravenosa (1 g/día por tres días), con posterior transición a corticoides orales a dosis de 1 mg/kg/día durante 6 semanas realizando su descenso gradual semanal de 10 mg hasta llegar a la dosis de 5 mg por día, observándose una respuesta clínica favorable.

Dado el resultado positivo para *Helicobacter pylori* y los hallazgos endoscópicos, se instauró tratamiento antibiótico de primera línea correspondiente para la erradicación de la infección.

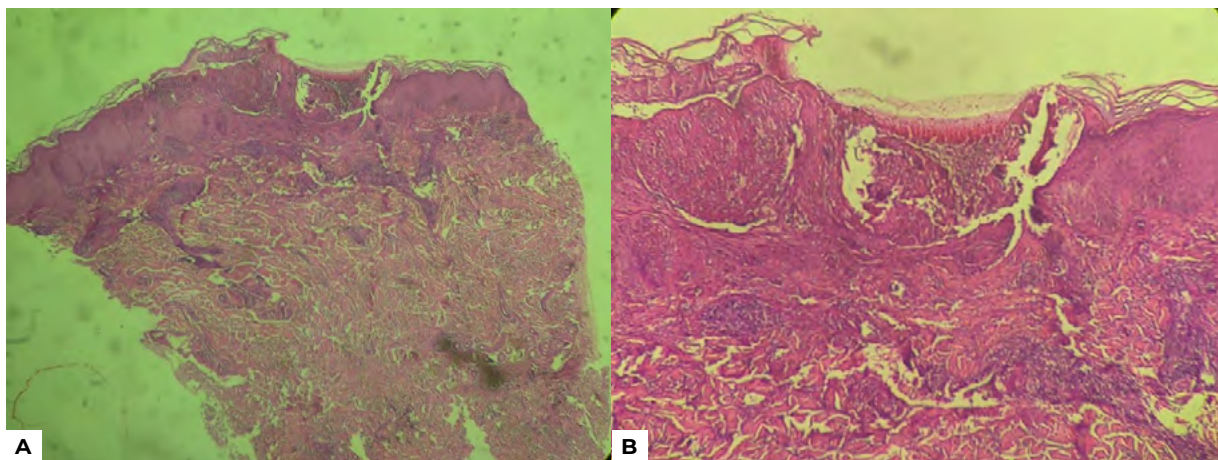


Figura 2.

DISCUSIÓN

La Vasculitis por IgA (IgAV) es un tipo de vasculitis que se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos de IgA1 en las paredes de vasos pequeños y tejidos manifestando una tríada clínica caracterizada por púrpura palpable (100%) con dolor abdominal (51 – 56%), artritis (66–74%) y hematuria (30 – 55%).¹⁰ Se considera usualmente más severa en adolescentes y su pronóstico se relaciona principalmente con el compromiso del tracto gastrointestinal y renal.¹¹ Por otro lado, se calcula una incidencia de alrededor de 0,8 a 2,2 de casos por 100 000 habitantes en la población pediátrica tardía, con una ligera predisposición por el sexo masculino con una razón de 1,5:1.¹⁰ Su etiopatogenia es desconocida, sin embargo, se aceptan diferentes agentes desencadenantes tales como el estreptococo del grupo A, el virus de la parainfluenza y parvovirus, *H. pylori* y SARS-CoV-2. Por esta razón, consideramos que la exposición al *H. Pylori* fue el agente desencadenante de la vasculitis en nuestro paciente.¹²

Con respecto a las manifestaciones clínicas en adolescentes las lesiones cutáneas típicas de la IgAV es la presencia de púrpuras palpables que se presentan de forma predominante, aunque no exclusivas en glúteos y extremidades inferiores.¹³ Por otro lado, cuando se presentan lesiones atípicas con una distribución inusual como cara, tronco o dorso de manos y pies de tipo vesiculares o presencia de úlceras se debe realizar una biopsia de piel que incluya tinción específica para IgA.⁹ Se consideró importante realizar biopsia de piel por la extensión de las lesiones y para descartar otras formas de vasculitis, como la vasculitis asociada a ANCA, especialmente en personas mayores que pueden presentar inicialmente características compatibles con IgAV.¹⁴

Aunque no se realizó inmunofluorescencia directa para demostrar depósitos predominantes de IgA debido a que esta técnica no se encuentra disponible en nuestro centro hospitalario, el diagnóstico se sustentó en la correlación clínico-patológica, considerando la presencia de púrpura palpable de predominio en extremidades inferiores asociada a artralgiyas y compromiso gastrointestinal, junto con hallazgos histológicos compatibles y exclusión de otras causas de vasculitis sistémica. En concordancia con los criterios EULAR/PRINTO/PRES, el cuadro clínico fue consistente con vasculitis por IgA con afectación gastrointestinal. De igual forma, se debe mencionar que el paciente presentó

niveles séricos de IgG e IgA normales sin embargo no excluye el diagnóstico.

En las manifestaciones gastrointestinales, el principal síntoma es el dolor abdominal espasmódico (50%), de tipo posprandial que se localiza habitualmente en epigastrio y hemiabdomen inferior, que se puede acompañar con vómitos (26,7%), presencia de sangre en heces (9,2%) y diarrea (2,5%), estos síntomas aparecen dentro de la primera semana después del inicio de las lesiones cutáneas.¹⁵

El diagnóstico puede confirmarse mediante esofago-duodenoscopia o colonoscopia que permiten localizar con mayor precisión las lesiones, además de la obtención de muestras de biopsias para análisis histopatológico. Las estadísticas muestran que el duodeno y el íleon terminal son los dos segmentos más frecuentemente afectados por IgAV, respectivamente.^{16,17} La TAC abdomino-pélvica muestra principalmente engrosamiento de la pared intestinal. Los estudios endoscópicos presentan lesiones más diversas como ulceraciones, eritema mucoso y/o púrpura.¹⁸ El presente caso clínico concuerda con estas referencias.

El abordaje terapéutico se basa en el curso clínico de la enfermedad, por lo que, en pacientes no graves, la eficacia de los GC para prevenir la aparición de complicaciones gastrointestinales graves, como la invaginación intestinal o la perforación, sigue siendo controvertida,¹⁹ ya que la mayoría de los pacientes mejoran espontáneamente. El uso de inmunosupresores se utilizan mayormente en caso de superposición o alta sospecha de vasculitis asociada a ANCA (VAA) y poliarteritis nodosa (PAN).²⁰ En el paciente se inició tratamiento con GC orales; por persistencia de dolor abdominal severo y elevación de reactantes de fase aguda se optó por pulsos de corticoides durante 3 días. No existían criterios de sospecha clínicos o inmunológicos para pensar en otro tipo de vasculitis ni afectación renal concomitante por lo que se evitaron los inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La vasculitis por IgA en adolescentes puede presentar un compromiso gastrointestinal significativo que simule un cuadro de abdomen agudo, representando un desafío diagnóstico. Aunque la enfermedad es más frecuente en niños pequeños, la edad adolescente

puede asociarse a manifestaciones clínicas más extensas o atípicas. El pronóstico a corto plazo depende de la gravedad del compromiso gastrointestinal, mientras que el seguimiento debe orientarse a la detección temprana de afectación renal tardía. En el presente caso se observa una forma atípica de presentación en un adolescente, por lo que se debe considerar esta vasculitis en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal agudo con lesiones purpúricas.

Los síntomas gastrointestinales en el momento del diagnóstico constituyen el mejor predictor de recurrencias y complicaciones, por lo que la detección temprana de la afectación digestiva por medio de endoscopia e histopatología fue clave para un manejo oportuno. La detección y erradicación del *H. pylori* se tradujeron en una evolución clínica favorable. A su vez, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pudiera prevenir el desarrollo de todas las manifestaciones extraintestinales de esta bacteria.

Se deben utilizar glucocorticoides en pacientes con manifestaciones abdominales. La morbilidad y mortalidad asociadas con manifestaciones gastrointestinales graves siguen siendo elevadas. Es pertinente un enfoque terapéutico individualizado; es necesario un plan de tratamiento personalizado basado en la gravedad de la enfermedad, las características del paciente y sus comorbilidades.

REFERENCIAS

1. Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0815/p229.html>
2. Khader Y, Burmeister C, Patel D, Ambati A, Altorok N. Henoch-Schönlein Purpura Presenting as Upper Gastrointestinal Bleed in an Adult Patient. *Cureus*. 14 de marzo de 2021;13(3):e13879. doi:10.7759/cureus.13879 PubMed PMID: 33868843; PubMed Central PMCID: PMC8043251.
3. Castañeda S, Quiroga-Colina P, Floranes P, Uriarte-Ecenarro M, Valero-Martínez C, Vicente-Rabaneda EF, et al. IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura): An Update on Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2024;13(21):6621. doi:10.3390/jcm13216621
4. Bayindir Y, Grayson PC, Gribbons KB, Demir S, Audemard-Verger A, Ponte C, et al. Performance in adults of the EULAR/PRINTO/PRES (Ankara 2008) classification criteria for IgA vasculitis. *RMD Open*. 21 de julio de 2025;11(3):e005728. doi:10.1136/rmdopen-2025-005728 PubMed PMID: 40695543; PubMed Central PMCID: PMC12281324.
5. Audemard-Verger A, Pillebout E, Amoura Z, Cacoub P, Jourde-Chiche N, Lioger B, et al. Gastrointestinal involvement in adult IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): updated picture from a French multicentre and retrospective series of 260 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de octubre de 2020;59(10):3050-7. doi:10.1093/rheumatology/keaa104 PubMed PMID: 32211770.
6. Soowamber M, Weizman AV, Pagnoux C. Gastrointestinal aspects of vasculitides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2017;14(3):185-94. doi:10.1038/nrgastro.2016.179
7. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de septiembre de 2019;58(9):1607-16. doi:10.1093/rheumatology/kez041 PubMed PMID: 30879080.
8. Mărginean CD, Mărginean CO, Meliș LE. Helicobacter pylori-Related Extraintestinal Manifestations—Myth or Reality. *Children (Basel)*. 4 de septiembre de 2022;9(9):1352. doi:10.3390/children9091352 PubMed PMID: 36138661; PubMed Central PMCID: PMC9497822.
9. Harris BW, Maxfield L, Hunter A, Alhadj M, Ban B, Pulsipher KJ. Worldwide Distribution and Extracutaneous Manifestations of Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Narrative Review. *JMIR Dermatol*. 25 de enero de 2024;7:e49746. doi:10.2196/49746 PubMed PMID: 38271008; PubMed Central PMCID: PMC10853858.
10. Figueroa DGM, Lage SFP, Narváez SVC, Jaramillo CNB, Saltos MDÁ. Vasculitis por Inmunoglobulina a (Iga) en el Paciente Masculino de 20 Años de Edad. Reporte de Caso y Revisión Bibliográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 10 de julio de 2023;7(3):7802-16. doi:10.37811/cl_rcm.v7i3.6759
11. Afectación gastrointestinal en la vasculitis por IGA del adulto | Reumatología | Oxford Academic [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Dis-

- ponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/59/10/2659/5903100?redirectedFrom=fulltext>
12. Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schönlein purpura in children. *World J Clin Pediatr.* 8 de febrero de 2016;5(1):82-8. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.82 PubMed PMID: 26862506; PubMed Central PMCID: PMC4737697.
 13. Solano VL, Mata AO, Garita SS. Diagnóstico y tratamiento de la Vasculitis por IgA. *Revista Medica Sinergia.* 1 de abril de 2022;7(4):e791-e791. doi:10.31434/rms.v7i4.791
 14. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czml J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem JE, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmunity Reviews.* 1 de enero de 2021;20(1):102707. doi:10.1016/j.autrev.2020.102707
 15. Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clin Rheumatol.* enero de 2021;40(1):43-52. doi:10.1007/s10067-020-05166-5 PubMed PMID: 32557258.
 16. Servioli LF. Vasculitis por IgA del adulto. Revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Medicina Interna.* diciembre de 2024;9. doi:10.26445/09.01.15
 17. Hočevár A, Rotar Z, Jurčić V, Pižem J, Čučnik S, Vizjak A, et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther.* 2 de marzo de 2016;18:58. doi:10.1186/s13075-016-0959-4 PubMed PMID: 26935833; PubMed Central PMCID: PMC4774143.
 18. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol.* 14 de septiembre de 2014;20(34):11950-61. doi:10.3748/wjg.v20.i34.11950 PubMed PMID: 25232230; PubMed Central PMCID: PMC4161781.
 19. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol.* 1 de octubre de 2021;43(5):729-38. doi:10.1007/s00281-021-00874-9
 20. Hu YC, Yang YH, Chiang BL. Immunoglobulin A vasculitis: The clinical features and pathophysiology. *Kaohsiung J Med Sci.* julio de 2024;40(7):612-20. doi:10.1002/kjm2.12852 PubMed PMID: 38828518; PubMed Central PMCID: PMC11895584.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Paniculitis en dermatomiositis con positividad para anti-NXP2 y anti-Ro52. Reporte de caso

Goethe Sacoto Flores, Karen Méndez Salvador, Raúl Mejía Toalongo

Universidad de Cuenca, Escuela de Medicina.
Cuenca, Ecuador.

Panniculitis in dermatomyositis with positivity for anti-NXP2 and anti-Ro52.

Case report

PALABRAS CLAVE

Dermatomyositis, panniculitis, anticuerpo anti-NXP2, anticuerpo anti-Ro52, calcinosis

KEYWORDS

Dermatomyositis, panniculitis, anti-NXP2 antibody, anti-Ro52 antibody, calcinosis

CORRESPONDENCIA

Dr. Goethe Sacoto Flores, MD
Universidad de Cuenca, Escuela de Medicina.
goethe.sacoto@ucuenca.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8114-0114>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 17/02/2026

Fecha de aceptación: 20/03/2026

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas autoinmunes con positividad simultánea para anti-NXP2 y anti-Ro52 representan un subtipo infrecuente y de mal pronóstico; asociado a debilidad severa, paniculitis, calcinosis, mayor riesgo de cáncer asociado y refractariedad. La paniculitis es una inflamación del tejido adiposo subcutáneo, caracterizada por nódulos dolorosos, eritematosos e indurados, que pueden evolucionar hacia lipoatrofia o calcificaciones. Aunque puede aparecer en el contexto de la fase inflamatoria activa de la dermatomiositis (DM), su frecuencia es baja. Se reporta una mujer de 39 años con dermatomiositis, paniculitis nodular-ulcerativa y calcinosis; con positividad para anti-NXP2 y anti-Ro52.

ABSTRACT

Idiopathic inflammatory myopathies with simultaneous positivity for anti-NXP2 and anti-Ro52 represent a rare subtype associated with a poor prognosis; characterized by severe weakness, panniculitis, calcinosis, increased associated cancer risk, and refractoriness to treatment. Panniculitis is an inflammation of the subcutaneous adipose tissue, presenting as painful, erythematous, indurated nodules that may progress to lipoatrophy or calcifications. Although it may occur in the context of the active inflammatory phase of dermatomyositis (DM), its frequency is low. We report the case of a 39-year-old woman with dermatomyositis, nodular-ulcerative panniculitis, and calcinosis; with positivity for anti-NXP2 and anti-Ro52 antibodies.

INTRODUCCIÓN

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necroLas miopatías inflamatorias idiopáticas autoinmunes (MIIA) son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que afectan principalmente al músculo estriado. Este grupo incluye la dermatomiositis, polimiositis, miopatía necrotizante inmuno-mediada, síndrome anti-sintetasa y miopatía por cuerpos de inclusión.¹

El diagnóstico de las MIIA se basa en un enfoque integral que combina la sospecha clínica con aspectos epidemiológicos y múltiples herramientas complementarias. Entre ellas destacan las enzimas musculares (CK, aldolasa), autoanticuerpos específicos, estudios de imagen (ecografía, TC, RMN), electrofisiología (EMG) e histopatología mediante biopsia muscular. Es importante precisar que los criterios de clasificación EULAR/ACR 2017, con sensibilidad del 87% y especificidad del 82% sin biopsia, y 93% y 88% con biopsia,² tienen como finalidad clasificar pacientes ya diagnosticados para investigación, no establecer el diagnóstico.

En la actualidad, el criterio serológico es un área de investigación activa, los anticuerpos asociados a la dermatomiositis son el anti-MDA5 (gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma), anti-TIF1- γ (factor intermediario de transcripción 1- γ), anti-NXP-2 (proteína de matriz nuclear 2), anti-Mi2 (complejo helicasa del nucleosoma Mi-2), anti-SAE (Small Ubiquitin-like Modifier Activating Enzyme), anti HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal); pertenecientes al grupo de los Anticuerpos Específicos de Miositis (AEM), junto con los anticuerpos asociados al síndrome antisintetasa, la miopatía necrosante autoinmune y miositis por cuerpos de inclusión.³

También se han descrito Anticuerpos Asociados a Miositis (AAM), como el anti-Ro52 (proteína Ro52 / TRIM21, proteína 21 con motivo tripartito), anti-PM/Scl (complejo nucleolar exosoma asociado a polimiositis/esclerodermia), anti Ku (antígeno Ku), anti-U1-RNP/Sm (ribonucleoproteína nuclear pequeña U1/complejo Sm del spliceosoma), anti-RNA polimerasa (antígeno RNA polimerasa), anti-U3RNP (ribonucleoproteína U3 asociada al nucleolo). No son exclusivos de las MIIA y pueden encontrarse en otras enfermedades del tejido conectivo, especialmente en síndromes de superposición.⁴

La DM representa aproximadamente el 20% de las MIIA.⁵ Clínicamente se caracteriza por debilidad muscular de predominio escapulopélvico y la presencia de un exantema cutáneo característico. Su tasa de incidencia ajustada por edad y sexo es de 1.1 casos por 100 000 personas-año (IC 95%: 0.7–1.5), mientras que la prevalencia ajustada por edad y sexo es de 13 casos por 100 000 habitantes (IC 95%: 6–19).⁶

La DM asociada a paniculitis constituye una manifestación poco frecuente en la mayoría de subtipos de esta enfermedad; sin embargo, su presencia puede ser más característica en pacientes con positividad para el anticuerpo anti-NXP2. La literatura describe 63 casos reportados, de los cuales el 11.3% presentó ulceraciones. La distribución de las lesiones es variable: 50% en miembros, 35.1% en tórax, 27% en glúteos, 16.2% en axilas y 5.4% en genitales.⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 39 años. En 2018 desarrolló máculas y nódulos cutáneos localizados en la región cervical y en miembros inferiores. En febrero de 2019 inició con debilidad muscular progresiva y simétrica en las cinturas escapular y pélvica, que ocasionó discapacidad funcional significativa. Cuatro meses más tarde, se añadió debilidad axial cervical (en flexión y extensión), disfagia para sólidos, disfonía y dificultad respiratoria grave lo que motivó la instauración de ventilación mecánica invasiva.

Los estudios complementarios, incluyendo la electromiografía, sugirieron una polirradiculopatía desmielinizante crónica. Con base en estos hallazgos se estableció el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, iniciándose tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) 0.4 g/kg/día por 5 días y metilprednisolona 500 mg/día por vía intravenosa por 5 días. La paciente presentó mejoría parcial y fue dada de alta con prednisona 25 mg/día.

En agosto de 2019, la debilidad muscular recurrió, por lo que es hospitalizada. Ante la elevación de enzimas musculares, positividad para anti-NXP2, una biopsia de músculo cuádriceps compatible con miopatía inflamatoria; se estableció el diagnóstico de polimiositis. Se reinició tratamiento con prednisona 50 mg/día y azatioprina 100 mg/día.

En diciembre de 2019, posterior al egreso, presentó nuevo deterioro de la fuerza muscular y aparecieron nódulos indoloros en axilas, fosas ilíacas y glúteos, los cuales se ulceraron y remitieron espontáneamente. El esquema se modificó a rituximab (anti-CD20) para inducción a remisión, con mantenimiento posterior durante cuatro años y buena respuesta clínica. Desafortunadamente, la terapia se suspendió por falta de recursos.

En abril de 2025, la paciente presentó un nuevo episodio de debilidad muscular grave en región cervical y cinturas escapulopélvicas, junto a nódulos subcutáneos indoloros en regiones axilar, inframamaria e inguinal bilateral que progresaron a ulceración. La ausencia de dolor en los nódulos constituye una presentación atípica de la paniculitis, y resulta concordante con el fenotipo. La paciente presentó un exantema en heliotropo localizado en párpados superiores acompañado de eritema en "V" del escote y compromiso de áreas seboreicas faciales.

Al ingreso, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable. El examen dermatológico evidenció el exantema heliotropo, eritema cervical, facial y de tercio supraanterior de tórax, además de lesiones eritematocostrosas en extremidades, nódulos subcutáneos y úlceras cutáneas (Figura 1C). La evaluación neuromuscular mostró debilidad axial 3/5 y debilidad simétrica de cinturas escapular y pélvica 4/5 según la escala de Daniels, usando el test manual muscular-8 (MMT-8).

Con base en los hallazgos clínicos, imagenológicos, serológicos, e histopatológicos se estableció el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática autoinmune (MIIA), correspondiente al subgrupo de dermatomiositis. La actividad global de la enfermedad se estimó mediante el Disease Activity score (DAS), con un puntaje de 14/20, herramienta que permite valorar tanto las manifestaciones musculares como cutáneas, incluidas aquellas asociadas a compromiso vasculopático.⁸ La evaluación cutánea mostró un Cutaneous Assessment Tool – Activity (CAT-A) de 58/94 (62% del puntaje máximo) indicativo de una alta actividad cutánea, y un Cutaneous Assessment Tool – Damage (CAT-D) 4/17 (24% del máximo), compatible con daño cutáneo acumulado leve a moderado. Asimismo, el grado de discapacidad funcional evaluado mediante el Health Assessment Questionnaire (HAQ) fue de 2.25, lo que corresponde a discapacidad severa.

En las tablas 1 y 2 se resumen los estudios complementarios, destacando la marcada positividad para anticuerpos anti-NXP2 y anti-Ro52. Ante la detección de anticuerpos anti-NXP2, se indicó un tamizaje oncológico, el cual fue negativo. La biopsia muscular evidenció infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos con distribución perimisial (Figura 1A). La radiografía de caderas evidenció depósitos de cálcicos en tejidos blandos a nivel peritrocantérico, hallazgos compatibles con calcinosis de partes blandas (Figura 1B).

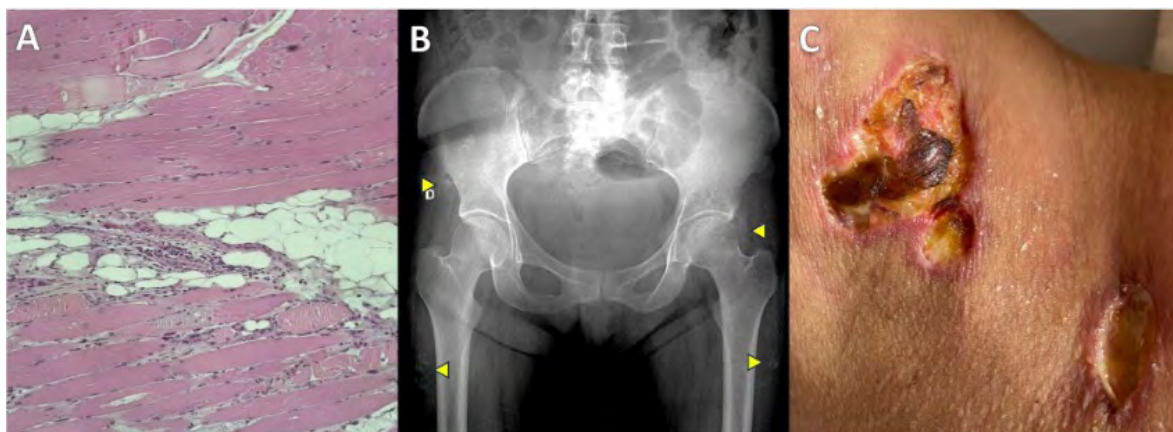


Figura 1A. Biopsia de músculo estriado esquelético que muestra un infiltrado inflamatorio compuesto predominantemente por linfocitos, con disposición perimisial. En el tejido adiposo adyacente se observa un discreto infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario de distribución septal y perivascular. **Figura 1B.** Se evidencian múltiples calcificaciones (punta de flecha amarilla) en partes blandas periarticulares de la pelvis, con predominio en las regiones subcutánea peritrocantérica y periglútea. **Figura 1C.** Lesiones ulcerativas en la fosa axilar izquierda, de aproximadamente 4 × 3 cm y 1 × 3 cm, que comprometen principalmente el tejido adiposo, sin evidencia de secreción.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Parámetro	Valor	Referencia
Leucocitos	5.57	4.00-10.00 103/ul
Neutrófilos	4.29	2.00-7.00 103/ul
Linfocitos	0.99	0.8-4.00 103/ul
Eosinófilos	0.067	0.02-0.5 103/ul
Monocitos	0.2	0.0-0.70 103/ul
Basófilos	0.005	Menor a 0.10 103/ul
Hematíes	4.22	3.5-5.00 103/ul
Hemoglobina	11.8	11.5-16.0 103/ul
Hematocrito	36.2	35.00-47.00 103/ul
VCM	85.8	80.00-99.00 103/ul
HCM	27.9	27.00-32.00 103/ul
CHCM	32.6	30.00-36.00 103/ul
RDW-SD	46.7	35.00-56.00 103/ul
PCR	0.32	Menos de 0.5 103/ul
Procalcitonina	0.04	< 0.5 ng/ml bajo riesgo de sepsis
Bioquímica sanguínea		
Calcio iónico	1.08	1.1 – 1.4 mmol/L
Sodio	134	136 – 145 mmol/L
Potasio	4.09	3.5 – 5.5 mmol/L
Cloro	97	98 – 107 mmol/L
Calcio total	8.43	8.10 – 10.40 mg/dL
Fósforo	3.40	3.0 – 4.5 mg/dL
Urea	31.1	15-45 mg/dL
Creatinina	0.5	0.50-0.90 mg/dL
Hemostasia - Parámetro		
TP	13.0	10-14 segundos
INR	1.20	Hasta 1.30
Actividad protrombótica	88	
TTP	32.4	22.38 segundos
Microbiología		
Cultivo úlcera axilar derecha	Klebsiella Pneumoniae	
Cultivo piel de fosa iliaca izquierda	No se observó crecimiento a las 24h, 72h, y 5 días	
Hemocultivos x 2		
PCR para tuberculosis de nódulo subcutáneo	No detectado	

Tabla 2. Panel de Miositis.

Antígeno	Intensidad	Interpretación
Mi - 2 alpha (Mi-2a)	4	Negativo
Mi - 2 beta (Mi-2b)	2	Negativo
TIF 1 gamma (TIF1g)	4	Negativo
MDA5 (MDA5)	1	Negativo
NXP2 (NXP2)	235	Alta positividad
SAE1 (SAE1)	2	Negativo
Ku (Ku)	3	Negativo
PM-Scl100 (PM100)	1	Negativo
PM-Scl75 (PM75)	1	Negativo
Jo-1 (Jo-1)	1	Negativo
SRP (SRP)	6	Negativo
PL-7 (PL-7)	2	Negativo
PL-12 (PL-12)	3	Negativo
EJ (EJ)	2	Negativo
OJ (OJ)	2	Negativo
Ro52 (Ro52)	155	Alta positividad
CN-1A (CN-1A)	2	Negativo
Ha (Ha)	2	Negativo
Ks (Ks)	1	Negativo
Zo (Zo)	3	Negativo

Se inició tratamiento antimicrobiano debido a la presencia de infección asociada a una úlcera cutánea. Tras la resolución del proceso infeccioso, se instauró terapia inmunosupresora con metilprednisolona intravenosa a dosis de 1 g/día durante tres días, seguida de prednisona oral a 1mg/kg/día, asociada a Rituximab (1 gramo intravenoso administrado en dos infusiones en los días 0 y 15) con respuesta clínica favorable. Posteriormente, se planificó terapia de mantenimiento con Rituximab 1 gramo intravenoso cada seis meses, junto con una reducción gradual de la dosis de prednisona hasta su suspensión.

DISCUSIÓN

La paniculitis es un proceso inflamatorio que afecta el tejido celular subcutáneo y se manifiesta clínicamente por la presencia de nódulos eritematosos, indurados y, por lo general, dolorosos. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en muslos, glúteos y brazos, y pueden evolucionar hacia lipoatrofia o calcificaciones distróficas.⁹ En el contexto de la dermatomiositis (DM), la paniculitis constituye una manifestación cutánea poco frecuente y rara vez representa la forma inicial o la única expresión cutánea de la enfermedad.¹⁰

Entre los autoanticuerpos asociados a la DM, el anti-NXP2 es particularmente relevante, con una prevalencia que oscila entre 1,6 % y 25 %, según la edad y población estudiada. En adultos, este anticuerpo se correlaciona con debilidad muscular severa, calcificaciones subcutáneas y una heterogeneidad clínica significativa. Diversos estudios han identificado que su positividad se asocia con un mayor riesgo de neoplasias malignas ocultas y la presencia de patrones atípicos de debilidad muscular.^{11,12}

En un estudio de 205 pacientes con dermatomiositis (DM), el 7.8% (n=16) desarrolló paniculitis, predominantemente en abdomen, glúteos y muslos. El 72.7% de estos casos fueron positivos para anti-NXP2, asociándose con un riesgo significativamente mayor de paniculitis (OR: 23.8; p=0.001). Este hallazgo sugiere una sólida correlación entre anti-NXP2 y fenómenos de calcificación y daño tisular subcutáneo.¹³

El anticuerpo anti-Ro52 (TRIM21) en dermatomiositis (DM) presenta una prevalencia superior al 50%. Sin embargo, su positividad aislada es relativamente infrecuente, observándose en aproximadamente el 9.2% de

los casos, mientras que el 43.8% se detecta en coexistencia con otros anticuerpos.¹⁴⁻¹⁶ Entre las asociaciones serológicas más frecuentes destacan los anticuerpos anti-MDA5 (90%) y anti-ARS (93%).^{16,17} Clínicamente, su hallazgo más relevante es la asociación con enfermedad pulmonar intersticial, siendo reconocido como un factor de riesgo independiente.^{18,19} Asimismo, su presencia se ha relacionado con un curso clínico más crónico, una menor probabilidad de remisión¹⁸ y se considera un posible marcador de mayor severidad de la enfermedad.¹⁷

CONCLUSIONES

El perfil de autoanticuerpos en la dermatomiositis (DM) constituye un elemento clave para un abordaje diagnóstico y pronóstico individualizado. En particular la asociación de anti-NXP2 y anti-Ro52 se ha relacionado con manifestaciones como paniculitis, calcinosis y debilidad muscular de mayor severidad, configurando un fenotipo clínico potencialmente más agresivo, caracterizado por una menor probabilidad de remisión y, en algunos casos, una evolución más refractaria al tratamiento.

Este caso resalta la importancia de la determinación de autoanticuerpos específicos y asociados en las miopatías inflamatorias idiopáticas autoinmunes (MIIA), ya que su identificación permite estratificar fenotipos, orientar el pronóstico, identificar posibles comorbilidades y contribuir a la toma de decisiones terapéuticas más precisas.

REFERENCIAS

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00321-x>.
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-64. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1734-47. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402225>.
4. Krustev E, Christopher-Stine L. Autoantibodies in Myositis: Can They Predict Disease Course? *Rheum Dis Clin North Am*. 2025 Nov;51(4):545-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2025.07.002>.
5. Aggarwal R, Oddis CV, editors. *Managing Myositis: A Practical Guide* [Internet]. Cham: Springer; 2020 [cited 2025 Jul 3]. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15820-0>.
6. Kronzer VL, Kimbrough BA, Crowson CS, Davis JM, Holmqvist M, Ernste FC. Incidence, prevalence, and mortality of dermatomyositis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Feb;75(2):348-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24786>.
7. Ho JD, McKenzie T. Panniculitis in dermatomyositis: a systematic review of the clinicopathologic features. *JAAD Int*. 2025 Feb;18:50-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2024.03.004>.
8. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller FW. Measures for Adult and Juvenile Dermatomyositis, Polymyositis, and Inclusion Body Myositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 (Supl 11):S118-S157. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20532>
9. Takezawa K, Ueda-Hayakawa I, Tanaka A, Son Y, Yamazaki F, Kambe N, et al. Panniculitis in dermatomyositis: two cases with antitranscriptional intermediary factor-1 antibody as myositis-specific antibody and review of the literature. *J Cutan Immunol Allergy*. 2022;5:88-93. DOI: <https://doi.org/10.1002/cia2.12234>.
10. Taguchi H, Ueda Y, Shigehara Y, Tanaka A, Katsuoaka K. Relapse of dermatomyositis with positive anti-nuclear matrix protein 2 antibodies and previous panniculitis. *Cureus*. 2025 Feb 17;17(2):e78622. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.78622>.
11. Li S, Sun C, Zhang L, Han J, Yang H, Gao S, et al. Clinical heterogeneity of patients with antinuclear matrix protein 2 antibody-positive myositis: a retrospective cohort study in China. *J Rheumatol*. 2022 Jun 15;49(8):922-8. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.211234>.
12. Sebastian AT, Sagar S, Mittal GK, Sebastian IA, Mateo JJ, Singhdev J, et al. A rare case of NXP-2 inflammatory myositis mimicking Guillain-Barré syndrome. *Neurol India*. 2023 May-Jun;71(3):582-4. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.378652>.
13. Xing XJ, Wang S, Li AQ, Li ZH, Lin BW. Panniculitis, a rare cutaneous manifestation in adult

- dermatomyositis. *Int J Dermatol Venereol.* 2023 Jun;6(2):96-101. DOI: <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000260>.
14. Sugita T, Tsuboi H, Sugita N, Akiyoshi R, Kuroda Y, Kawashima A, et al. Clinical importance of anti-Ro52 antibody in polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2024 Dec 25;35(1):118-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/mr/roae052>.
 15. Weng CT, Huang TH, Wu CH, Sun YT. Association of anti-Ro-52 antibodies with occurrence of interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Res Ther.* 2024 Aug 22;26(1):152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03382-x>.
 16. Xing X, Li A, Li C. Anti-Ro52 antibody is an independent risk factor for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Respir Med.* 2020 Oct;172:106134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106134>.
 17. Arase N, Tsuji H, Takamatsu H, Jin H, Konaka H, Hamaguchi Y, et al. Cell surface-expressed Ro52/IgG/HLA-DR complex is targeted by autoantibodies in patients with inflammatory myopathies. *J Autoimmun.* 2022 Jan;126:102774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102774>.
 18. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Targoff IN, Miller FW, Rider LG, et al. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jul;78(7):988-95. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-215004>.
 19. Ismail A, Moiddin NM, Mahmood MA, Khan AU, Nagaraj N. Anti-Ro-positive dermatomyositis presenting as a clinical mimic of Guillain-Barré syndrome: a case report. *Cureus.* 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.73410>.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Nefritis lúpica proliferativa difusa en hombre adulto sin alteración de la función renal

José Rodríguez Palma,¹ José Gómez González,¹ Andrea Aguirre Ponce,¹
Byron Zúñiga Pineda²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de especialidades Alfredo Paulson. Guayaquil, Ecuador.

²Especialista en Nefrología, Hospital de especialidades Alfredo Paulson. Guayaquil, Ecuador.

Diffuse proliferative lupus nephritis in an adult male without renal function impairment

PALABRAS CLAVE

Nefritis lúpica, pancitopenia, lupus eritematoso sistémico

KEYWORDS

Lupus nephritis, pancytopenia, systemic lupus erythematosus

CORRESPONDENCIA

Andrea Aguirre Ponce
andreita_ponce333@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-2489-2129>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 18/01/2026

Fecha de aceptación: 23/03/2026

RESUMEN

A continuación presentamos el caso clínico de un paciente masculino de 42 años sin antecedentes patológicos personales, que inicia en abril del 2025 con astenia, malestar general y alza térmica no cuantificada. Acude a valoración por el servicio de emergencia donde se evidenció pancitopenia, es hospitalizado y durante su ingreso requirió tres unidades de glóbulos rojos y plasma fresco congelado. Es dado de alta en mayo. Veinticuatro horas posteriores al alta, presentó dolor abdominal de 8/10 en escala visual analógica (EVA), tipo urente, transictivo, localizado en epigastrio que irradiaba a hipocondrio izquierdo, acompañado de náuseas que llevan al vómito en 5 ocasiones de características biliosas. En paraclínicos se evidencia elevación de enzimas pancreáticas, catalogándose como pancreatitis. Evoluciona con registro febril e inestabilidad hemodinámica por lo que fue derivado a un hospital de mayor complejidad. Se efectuaron pruebas inmunológicas que confirmaron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Por presentar proteinuria, fue valorado por el servicio de Nefrología, donde se estableció el diagnóstico de nefritis lúpica proliferativa difusa mediante biopsia renal. Recibió metilprednisolona 125 mg intravenoso al día durante 4 días, posteriormente dos ciclos de ciclofosfamida, de 500 mg intravenoso cada quince días en plan de completar 6 dosis según esquema EuroLupus. El paciente fue dado de alta con esquema terapéutico a base de hidroxicloroquina 300 mg diarios, prednisona 15 mg al día por tres días con reducción posterior a 5 mg diarios, y micofenolato mofetilo 500 mg cada 12 horas, indicándose control y seguimiento en consulta externa.

ABSTRACT

We present the case of a 42-year-old male patient with no prior medical history who began experiencing asthenia, malaise, and an unquantified fever in April 2025. He sought evaluation at the emergency department, where pancytopenia was noted. He was hospitalized and, during his admission, required three units of packed red blood cells and fresh frozen plasma. He was discharged in May. Twenty-four hours after discharge, he presented with abdominal pain rated 8/10 on the visual analog scale (VAS), described as burning and sharp, located in the epigastrium and radiating to the left hypochondrium. This was accompanied by nausea and five episodes of bilious vomiting. Laboratory tests revealed elevated pancreatic enzymes, leading to a diagnosis of pancreatitis. He developed fever and hemodynamic instability and was subsequently transferred to a higher-level hospital. Immunological tests confirmed the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Due to proteinuria, he was evaluated by the Nephrology service, where a diagnosis of diffuse proliferative lupus nephritis was established via renal biopsy. He received methylprednisolone 125 mg intravenously daily for 4 days, followed by two courses of cyclophosphamide, 500 mg intravenously every fifteen days, to complete 6 doses according to the EuroLupus protocol. The patient was discharged with a treatment regimen of hydroxychloroquine 300 mg daily, prednisone 15 mg daily for three days followed by a reduction to 5 mg daily, and mycophenolate mofetil 500 mg every 12 hours, with instructions for follow-up in the outpatient clinic.

INTRODUCCIÓN

La Nefritis lúpica es una enfermedad caracterizada por la inflamación del riñón como consecuencia de Lupus eritematoso sistémico, siendo ésta una de las complicaciones más comunes y graves de la misma, con una prevalencia del 38% de los pacientes, donde se forman autoanticuerpos que forman complejos inmunitarios que se depositan en los glomérulos renales desencadenando daño con potencial insuficiencia renal.¹

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, con incidencia 9:1 respectivamente, también es más prevalente si se diagnostica previamente lupus eritematoso sistémico en pacientes jóvenes del 50 al 82%

y adultos del 34 al 53%, siendo más probable su diagnóstico en pacientes que requieren atención hospitalaria.²

Las características clínicas principales incluyen manifestaciones renales como edema, hipertensión arterial, proteinuria y oliguria; síntomas generales como fatiga, fiebre sin causa y malestar general. Todas estas manifestaciones se acompañan de otros signos y hallazgos clínicos característicos del lupus eritematoso.^{1,2}

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico principalmente se realiza mediante evaluación clínica y laboratorio, el diagnóstico de nefritis lúpica se realiza mediante biopsia renal.^{1,2,3,4}

El tratamiento actual se basa en triple terapia que incluye corticoesteroides a dosis altas como la metilprednisolona o prednisona, inmunosupresores como la ciclofosfamida o micofenolato y un agente dirigido como la voclosporina o belimumab, o en su defecto añadir otro inmunosupresor. La terapia se ajusta de forma individualizada según la evolución y características clínicas del paciente. Se puede incluir terapia adyuvante con inhibidores del sistema renina – angiotensina – aldosterona, inhibidores del cotransportador S (SGLT2) y diuréticos.^{1,2,5,6,7}

El pronóstico es favorable cuando el diagnóstico es temprano y se inicia un tratamiento adecuado con el objetivo de alcanzar remisión y preservación de la función renal a largo plazo.^{1,2,3}

CASO CLÍNICO

Masculino de 42 años sin antecedentes personales. Cuadro clínico inició en abril del 2025 caracterizado por astenia, malestar general y alza térmica no cuantificada, por lo que se automedicó paracetamol. Es valorado en la emergencia de un hospital donde los exámenes complementarios evidenciaron pancitopenia, por lo que fue hospitalizado. El paciente requirió transfusión sanguínea en tres ocasiones y posteriormente fue dado de alta. Presentó veinticuatro horas después dolor abdominal de intensidad 8/10 en la escala visual análoga (EVA), de tipo urente, localizado en epigastrio con irradiación hacia el hipocondrio izquierdo y de carácter transfectivo. El cuadro se acompañó de náuseas y vómitos en cinco ocasiones, de contenido bilioso. Acudió nuevamente al servicio de emergencias, donde se evidenció elevación

de enzimas pancreáticas catalogándose como pancreatitis. Se indicó suspensión de la vía oral e inicio de fluidoterapia; sin embargo, no presentó mejoría clínica. El 18/05/2025 el paciente presentó un episodio febril cuantificado, con exacerbación del dolor abdominal (EVA 10/10), diaforesis, palidez y alteración del estado de conciencia, motivo por el cual fue derivado a esta casa de salud el 19/05/2025.

Al examen físico: paciente presentó tensión arterial 80/40 mmHg, frecuencia cardíaca 145 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 15 por minuto, saturación de oxígeno 98% con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂): 21%. A la auscultación pulmonar murmullo vesicular disminuido, en ambas bases a predominio derecho. El abdomen tenso, depresible, doloroso a la palpación en epigastrio, ruidos hidroaéreos disminuidos.

La analítica de laboratorio reportó pancitopenia con leucocitos 2.41 x10³/uL (4.4-10x10³/uL), hemoglobina 6.4 g/dl (13.5-17.3 g/dl) y plaquetas 133000 x10³/uL (150-450 x10³/uL), creatinina 0.72 mg/dL (0.5-1.3 mg/dL), urea 23.20mg/dL (16-48 mg/dL), filtrado glomerular CKD EPI 117mL/min/1.73 m², sodio 133.9 meq/l (133-145 meq/l), potasio 4.0 meq/l (3.5-5.4 meq/l), cloro 101 meq/l (95-105 meq/l), proteína C reactiva 6.79mg/L (0-5 mg/L), elevación de marcadores de perfil hepático, TGO 98 U/L (0-40 U/L), TGP 46 U/L (0-41 U/L), lipasa 271 U/l (0-60 U/l) y amilasa 206 U/l (28-100U/l). gasometría sin alteraciones PH 7.43 (7.35-7.45), PCO₂ 32.90mmHg (35-45 mmHg), Presión parcial de oxígeno (PO₂) 175.20mmHg (80-95 mmHg), Bicarbonato (HCO₃) 21.40mmHg (21-29 mmHg). En el examen de orina se evidenció proteinuria 75.00 mg/dl. En el perfil inmunológico: Factor reumatoideo normal 12.80 IU/ml (0.0-14.0 IU/ml), C3 60.7 mg/dl (90-180 mg/dl) y C4 5.7 mg/dl (16-47 mg/dl), Anti-DNA Positivo 202.75 UI/ml (0-40 UI/ml) y Anticoagulante lúpico positivos 1.7 (0.8-1.2) Anticuerpos Anti Ro y Anti La negativos.

Se realizó angio tomografía dinámica trifásica abdominal que mostró hepato-esplenomegalia. (Figura 1), y biopsia renal que determinó nefritis lúpica proliferativa difusa (Figura 2).

Posterior a valoración por el servicio de nefrología, recibió dos ciclos de ciclofosfamida 500 mg intravenoso cada 15 días por tres meses, con control por consulta externa. Como hallazgo incidental durante su hospita-

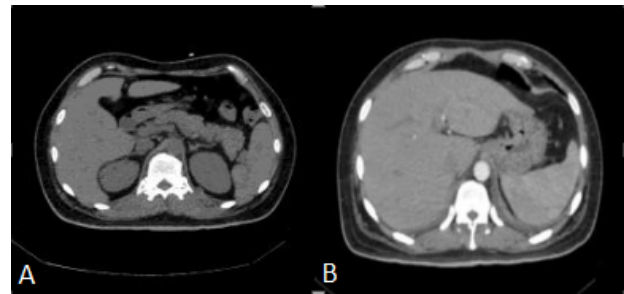


Figura 1. A) Corte axial, realizado al ingreso del paciente al hospital. Se aprecia páncreas en situación anatómica y morfología habitual, bordes regulares, parénquima es homogéneo, dimensiones conservadas. **B)** Corte axial, se aprecia hígado en situación anatómica y dimensión aumentada con lóbulo derecho de 200 mm, contornos lobulados, parénquima homogéneo, el trayecto de las estructuras vasculares se encuentra conservado, sin dilatación de la vía biliar intra y extrahepática. Bazo de morfología y situación anatómica normal, dimensión aumentada 143 mm.

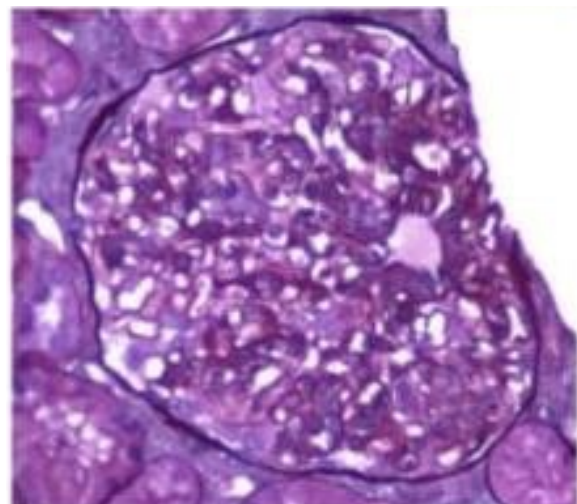


Figura 2. a) Biopsia renal: Al examen microscópico se evidencia nueve glomerulos (flechas), con hiper celularidad capilar en más del 50% de glomerulos, depósitos hialinos escasos, neutrófilos/cariorexis el 10%, necrosis fibrinoide ausente, crecientes celulares/fibrocelulares ausentes, con índice de actividad 5/24. Glomeruloesclerosis con un glomerulo globalmente esclerosado menos del 25%, crecientes fibrosas ausentes, atrofia tubular ausente, fibrosis intersticial cortical ausente, con índice de cronicidad de 1/12. Glomerulonefritis lúpica proliferativa global difusa clase IV A/C.

lización se realizó el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto valorada por endocrinología e inició tratamiento a base de levotiroxina 200 mcg al día. Para el lupus eritematoso sistémico fue medicado con hidroxicloroquina 300 mg al día, prednisona 15 mg cada día por 3 días y posterior 5 mg cada día, Micofenolato Mofetil 500mg cada 12 horas.

DISCUSIÓN

La nefritis lúpica puede ser la manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico. Aunque suele aparecer durante la evolución de la enfermedad, las manifestaciones sistémicas generalmente preceden al compromiso renal. Las alteraciones urinarias —como proteinuria, microhematuria o ambas— están presentes en alrededor del 38% de los pacientes al momento del diagnóstico y pueden observarse hasta en un 70% a lo largo del curso de la enfermedad.^{1,2,8}

Dentro del diagnóstico de nefritis lúpica, las variables dependientes e independientes que indican gravedad y posibilidad de evolución hacia insuficiencia renal crónica son: paciente joven, género masculino, raza no caucásica, creatinina sérica elevada o filtrado glomerular bajo, hematocrito bajo, C3 bajo, proteinuria en rango nefrótico, hipertensión arterial, y biopsia renal con índices de actividad y cronicidad elevados.^{1,2,3,4,7} Dentro de nuestro caso se establece como factor de riesgo y predictor de gravedad a un hombre joven, que se presenta con este severo compromiso histológico y llama la atención no tener alteración de función renal, aproximadamente el 40% de pacientes presentan filtrado glomerular normal o ligeramente elevado considerado mayor a 90 mL/min/1.73m², con creatinina de 0.8-1.2 mg/dL. La presentación más frecuente es debutar como síndrome nefrítico caracterizado por creatinina elevada entre 1.5-3.0 mg/dL, hematuria, edema e hipertensión arterial. La presentación asintomática de nefritis lúpica confirmada por biopsia es particularmente común en fases iniciales como la clase II. De los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, aproximadamente el 5-20% habrá desarrollado enfermedad renal crónica terminal que requiere terapia de reemplazo renal o trasplante en los primeros 5-10 años tras su diagnóstico. La creatinina sérica elevada al diagnóstico constituye un factor de riesgo que predispone a estas complicaciones, así como la clase histológica proliferativa III y IV como es la de nuestro paciente.^{1,9}

CONCLUSIONES

El compromiso renal es una de las complicaciones más severas del Lupus eritematoso sistémico.^{1,3,10}

La biopsia renal se ha convertido en el método diagnóstico específico para establecer el daño renal, seleccionar la terapia apropiada y determinar el pronóstico.^{2,4}

El tratamiento a base de corticoides e inmunosupresores como tratamiento de fase aguda sigue siendo la principal elección con coadyuvantes para tratamiento domiciliario.^{1,2,5,7,8}

REFERENCIAS

- Anders H-J, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020 Jan 23;6(1):7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Nat+Rev+Dis+Primers+2020+Jan+23%3B6%281%29%3A7>
- Rojas-Rivera Jorge E. Praga Terente Manuel, Nefropatía Lúpica. *Lupus Eritematoso Sistémico*. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/589>
- Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:255-267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Nat+Rev+Nephrol+2020%3B16%3A255-267>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024 Jan;105(1S): S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002. PMID: 38182286.
- Saxena A, Sorrento C, Izmirly P, Sullivan J, Gamez-Perez M, Law J, Belmont HM, Buyon JP. Low versus high initial oral glucocorticoid dose for lupus nephritis: a pooled analysis of randomised controlled clinical trials. *Lupus Sci Med.* 2025 Jan 6;12(1): e001351. doi: 10.1136/lupus-2024-001351. PMID: 39762088; PMCID: PMC11752037.
- An N, Chen HT, Deng WB, Zhang L, Chen JX, Yao CW, Liu HF, Xu YZ. Short-term incremental prednisone therapy in patients with serologically active clinically quiescent lupus nephritis:

- a retrospective observational study. *Eur J Med Res.* 2024 Nov 20;29(1):555. doi:10.1186/s40001-024-02150-6. PMID: 39568049; PMCID: PMC11577632.
7. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29459092.
 8. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, Alvarez D, Navarro Sandoval C, Lila AM, Tumlin JA, Saxena A, Irazoque Palazuelos F, Raghu H, Yoo B, Hassan I, Martins E, Sehgal H, Kirchner P, Ross Terres J, Omachi TA, Schindler T, Pendergraft WF 3rd, Malvar A; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi:10.1056/NEJMoa2410965. Epub 2025 Feb 7. PMID: 39927615.
 9. Figueroa-Parra G, Cuéllar-Gutiérrez MC, González-Treviño M, Sanchez-Rodríguez A, Flores-Gouyonnet J, Meade-Aguilar JA, Prokop LJ, Murad MH, Dall'Era M, Rovin BH, Houssiau F, Tamirou F, Fervenza FC, Crowson CS, Putman MS, Duarte-García A. Impact of Glucocorticoid Dose on Complete Response, Serious Infections, and Mortality During the Initial Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Control Arms of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Sep;76(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.42920. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38766897.
 10. Izmirly PM, Kim MY, Carlucci PM, Preisinger K, Cohen BZ, Deonaraine K, Zaminski D, Dall'Era M, Kalunian K, Fava A, Belmont HM, Wu M, Putterman C, Anolik J, Barnas JL, Diamond B, Davidson A, Wofsy D, Kamen D, James JA, Guthridge JM, Apruzzese W, Rao DA, Weisman MH; Accelerating Medicines Partnership in RA/SLE Network; Petri M, Buyon J, Furie R. Longitudinal patterns and predictors of response to standard-of-care therapy in lupus nephritis: data from the Accelerating Medicines Partnership Lupus Network. *Arthritis Res Ther.* 2024 Feb 20;26(1):54. doi: 10.1186/s13075-024-03275-z. PMID: 38378664; PMCID: PMC10877793.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Lupus eritematoso sistémico en un adolescente con síndrome de Evans y antecedente de pancreatitis por hipertrigliceridemia

Fiorella Loor Reyes,¹ Alfredo Apolinario Rojas,¹ Robinson Ramírez Ruíz,² Cristina Herrera³

¹Médico Residente de Pediatría, Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador.

²Médico Tratante de Hematología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador.

³Médico Tratante de Reumatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador.

Systemic lupus erythematosus in an adolescent with Evans syndrome and a history of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Evans, lupus eritematoso sistémico, pancreatitis, bicitopenia, pediatría, hipertrigliceridemia

KEYWORDS

Evans syndrome, systemic lupus erythematosus, pancreatitis, bicytopenia, pediatrics, hypertriglyceridemia

CORRESPONDENCIA

Alfredo Apolinario Rojas
alfredo.apolinario@cu.ucsg.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2812-0392>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 25/02/2026

Fecha de aceptación: 30/03/2026

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución clínica e inmunológica de un adolescente con pancreatitis por hipertrigliceridemia que posteriormente presentó síndrome de Evans y lupus eritematoso sistémico de inicio hematológico.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo tipo reporte de caso. Se revisaron variables clínicas, laboratoriales, inmunológicas, terapéuticas y evolutivas durante la hospitalización y seguimiento.

Resultados: Paciente masculino de 13 años con pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia severa (>4000 mg/dL) y quiloperitoneo, quien seis meses después desarrolló bicitopenia autoinmune grave con Coombs directo positivo, trombocitopenia severa e hipocomplementemia. Los estudios inmunológicos confirmaron criterios EULAR 2019 para lupus eritematoso sistémico asociado a síndrome de Evans. Requirió manejo con inmunoglobulina intravenosa, pulsos de metilprednisolona y rituximab, con respuesta hematológica favorable.

Conclusión: La coexistencia de pancreatitis metabólica, síndrome de Evans y lupus pediátrico constituye una presentación clínica inusual que requiere alto índice de sospecha y abordaje multidisciplinario.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and immunological course of an adolescent with hypertriglyceridemia-induced pancreatitis who subsequently developed Evans syndrome and hematologic-onset systemic lupus erythematosus.

Materials and Methods: Retrospective descriptive case report. Clinical, laboratory, immunological, therapeutic, and follow-up data were reviewed.

Results: A 13-year-old male presented with acute pancreatitis secondary to severe hypertriglyceridemia (>4000 mg/dL) and chylous ascites. Six months later he developed severe autoimmune bicytopenia with positive direct Coombs test, thrombocytopenia, and hypocomplementemia. Immunological studies fulfilled EULAR 2019 criteria for systemic lupus erythematosus associated with Evans syndrome. Treatment included intravenous immunoglobulin, high-dose methylprednisolone, and rituximab, achieving progressive hematologic improvement.

Conclusion: The coexistence of metabolic pancreatitis, Evans syndrome, and pediatric systemic lupus erythematosus represents an unusual clinical presentation requiring early recognition and multidisciplinary management.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Evans (SE) es una enfermedad autoinmune poco frecuente caracterizada por la coexistencia simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune primaria, pudiendo asociarse también a neutropenia.¹ Su fisiopatología se relaciona con una alteración de la regulación inmunológica que favorece la producción de autoanticuerpos dirigidos contra células sanguíneas y su destrucción periférica.²

Representa aproximadamente el 7 % de las anemias hemolíticas autoinmunes y el 2 % de las trombocitopenias inmunes primarias, siendo clínicamente desafiante, especialmente en pediatría, donde presenta curso crónico y recurrencias frecuentes.³ Su diag-

nóstico diferencial incluye diversas entidades autoinmunes, destacando el lupus eritematoso sistémico (LES) como una de las asociaciones más relevantes.⁴

Durante su evolución, un porcentaje considerable de pacientes pediátricos desarrolla enfermedades autoinmunes sistémicas, particularmente LES, lo que hace indispensable el seguimiento inmunológico estrecho.^{5,6} Esta asociación puede presentarse desde el inicio o de forma secuencial.⁷

La pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia es infrecuente en pediatría y raramente descrita en asociación con enfermedades autoinmunes. La coexistencia de pancreatitis metabólica, síndrome de Evans y LES constituye un escenario clínico excepcional.⁸ Si bien, la hipertrigliceridemia en pacientes con lupus no es criterio diagnóstico ha sido descrita raramente al inicio de la enfermedad, además se ha asociado con la actividad de la enfermedad.^{9,10,11,12}

Se presenta el caso de un adolescente con Síndrome de Evans asociado a Lupus eritematoso sistémico que previamente presentó pancreatitis por hipertrigliceridemia en quien se administró corticoterapia, inmunoglobulina endovenosa (IGIV) y rituximab logrando paulatinamente mejoría hematológica y de los niveles de triglicéridos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 13 años, que acudió al servicio de urgencias por cuadro clínico de aproximadamente 12 horas de evolución caracterizado por dolor abdominal tipo cólico de intensidad severa (EVA 9/10), inicialmente en mesogastrio y posteriormente localizado en cuadrante inferior derecho, asociado a vómitos. Como antecedentes tenía obesidad (IMC > percentil 96), dermatitis atópica y neumonía con derrame pleural.

Al ingreso se evidenciaron signos de deshidratación y dolor abdominal intenso con signos apendiculares positivos. La ecografía abdominal reportó apéndice cecal retrocólico perforado y plastronado, con asas intestinales agrupadas, líquido libre perilesional y disminución del peristaltismo.

Los estudios de laboratorio mostraron leucocitosis con neutrofilia (13,530/mm³; neutrófilos 84.2 %), hemoglobina 16.3 g/dL, hematocrito 39.4 %, VCM 76.5 fL, HCM 41.4 pg y proteína C reactiva elevada (107 mg/L), amilasa 415 U/I. Los tiempos de coagulación estaban prolongados, no corregían con citrato y el plasma era marcadamente lipémico. El perfil lipídico reportó hipertrigliceridemia severa (4,134 mg/dL) y colesterol total de 440 mg/dL.

Se realizó laparoscopia diagnóstica encontrándose aproximadamente 200 ml de líquido purulento libre distribuido en espacios frénicos, subhepáticos, correderas parietocólicas y pelvis. El colon ascendente se observó edematoso, friable y cubierto de fibrina, con apéndice y ciego de aspecto macroscópico normal. El líquido obtenido a través del drenaje peritoneal mostró un aspecto macroscópico lechoso; el análisis citológico del líquido peritoneal fue compatible con quilo-peritoneo (30,530 células nucleadas, 80.2 % polimorfonucleares, proteínas 5.37 g/dL, LDH 1177, Rivalta positiva). El cultivo del líquido resultó sin crecimiento bacteriano; la tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa, al igual que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente evolucionó favorablemente con manejo antibiótico (ceftriaxona, metronidazol y amikacina), ayuno, hidratación intravenosa y soporte clínico, fue dado de alta con gemfibrozilo 600 mg cada día, atorvastatina 20 mg cada noche, omega-3, y seguimiento por cirugía pediátrica, infectología y gastroenterología.



Ilustración 1. Líquido peritoneal.

Seis meses después, el paciente reingresó al servicio de emergencia por cuadro de tres semanas de evolución caracterizado por aparición progresiva de hematomas y petequias generalizadas, asociadas a lesiones purpúricas y gingivorragia activa.

Los estudios de laboratorio reportaron leucocitos 6,660/μL (neutrófilos 63.8 %, linfocitos 27.8 %, monocitos 5.3 %), hemoglobina 9.1 g/dL, hematocrito 25.5 %, VCM 84.7 fL, HCM 29.8 pg, reticulocitos 7.83 % y trombocitopenia severa con plaquetas 10,000/μL. La prueba de Coombs directo fue positiva (++) , bilirrubina total 0.76 mg/dL (BD 0.33 mg/dL; BI 0.43 mg/dL). Triglicéridos 2.982 mg/dL. El frotis de sangre periférica evidenció células atípicas.

Fue abordado como síndrome hemorrágico asociado a bicitopenia (anemia normocítica normocrómica regenerativa y trombocitopenia severa), con sospecha inicial de síndrome infiltrativo. La punción-aspirado de médula ósea descartó infiltración neoplásica y evidenció megacariocitos jóvenes no productores de plaquetas. Durante la hospitalización presentó epistaxis activa y sangrado mucocutáneo persistente, requiriendo transfusión de plaquetas (4 UI/superficie corporal). Posteriormente desarrolló hematuria franca (≥409x_C, sin crenocitos) con descenso adicional de hemoglobina y plaquetas, por lo que recibió tres transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos concentrados (10 mL/kg).

Ante la sospecha de trombocitopenia inmune secundaria a colagenopatía, se inició tratamiento con IGIV (1 g/Kg/dosis por 2 días); sin embargo, por falta de respuesta se administraron pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día durante cinco días.

Dado el compromiso hematológico, trombocitopenia, anemia, y las manifestaciones hemorrágicas, hematuria y gingivorragia, se amplió el abordaje inmunológico. Reportándose c3 57 mg/dL, c4 5 mg/dL, ANA 1:160 patrón mixto, moteado fino y nucleolar, anti Ro52 y anti SS-A positivo, anti-Smith y anti-DNA negativos, Coombs directo ++. Anticoagulante lúpico (positivo), anti-β2 glicoproteína IgG e IgM (negativos) y anticardiolipina IgG (positivos) e IgM (negativo).

Fue valorado por reumatología confirmando el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico completando criterios EULAR 2019: ANA positivo (criterio mandatorio), trombocitopenia (4 puntos), anti-β2 glicoproteína IgG positiva (2 puntos) e hipocomplementemia C3 y C4 (4 puntos) sumando 10 puntos. Pese al uso de IGIV y pulsos de metilprednisolona persistía con trombocitopenia (45,000/μL), por lo que se indicó rituximab 750 mg/m²/dosis por 2 dosis, con inter-

valo de 15 días, se prefirió este protocolo por los costos filiados a la estancia hospitalaria y por estar avalado en pediatría(13). Se mantuvo con corticoides de mantenimiento 1 mg/Kg/día, y se añadió hidroxicloroquina 200 mg po cada día.

Paciente presentó mejoría clínica y de laboratorio, hemoglobina 11 g/dL, hematocrito 30.9 %, VCM 80.9 fL, HCM 28.8 pg y plaquetas 25,000/ μ L, triglicéridos 479 mg/dL, orina sin hematuria, ni proteinuria. Fue dado de alta con prednisona, azatioprina 50 mg cada 12 h (como ahorrador de corticoides), hidroxicloroquina, gemfibrozilo, atorvastatina y omega-3, con seguimiento por reumatología, hematología y nefrología.

En último control a los 4 meses del egreso, el paciente estaba asintomático, el recuento plaquetario mejoró (93.000/ μ), así como la Hb (15,4 mg/dL), complemento (c3 104 mg/dL) y los triglicéridos 274 mg/dL.

DISCUSIÓN

El presente caso describe el desarrollo de una bicitopenia severa que permitió establecer el diagnóstico de síndrome de Evans y posteriormente de lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio hematológico. En población pediátrica se ha descrito que un porcentaje significativo de pacientes con síndrome de Evans desarrolla enfermedades autoinmunes sistémicas durante su seguimiento, particularmente LES, lo que condiciona evolución crónica y necesidad de inmunosupresión prolongada.^{14,15} La coexistencia de síndrome de Evans y LES ha sido ampliamente documentada, pudiendo presentarse de forma simultánea o secuencial, especialmente cuando el compromiso inicial es hematológico.^{1,4}

La presencia de pancreatitis como manifestación inicial es excepcional y escasamente reportada, probablemente vinculada a inflamación sistémica y disfunción inmunometabólica.⁸ Desafortunadamente, en nuestro paciente durante la hospitalización por pancreatitis y quiloperitoneo no se realizaron estudios de pesquisa de autoinmunidad, y al hallarse la hipertrigliceridemia se asumió que la pancreatitis era secundaria a ello y a la obesidad. Resulta llamativo que se observara respuesta parcial al tratamiento hipolipemiente; sin embargo, tras el inicio de la terapia de inducción para lupus, se evidenció una mejoría bioquímica significativa. Buscando en la literatura, está descrita la asociación de

la hipertrigliceridemia a actividad de la enfermedad, y esto se explica por la existencia de autoanticuerpos contra la lipoprotein-lipasa en lupus. También hay reporte de casos en los que la hipertrigliceridemia se ha presentado al inicio de la enfermedad con o sin pancreatitis asociada, incluso en niños.^{9,10,11,12,16,17} Aunque no constituye un criterio diagnóstico, debe considerarse como una alteración metabólica atípica dentro del espectro clínico de una enfermedad de presentación altamente heterogénea y variable.

Este escenario clínico amplía el espectro de presentación de las enfermedades autoinmunes y resalta la necesidad de abordaje diagnóstico integral y multidisciplinario.

CONCLUSIÓN

—
Dentro de los diagnósticos diferenciales de pancreatitis es necesario enfatizar que el lupus eritematoso sistémico puede ser uno de los causales, aunque no sea tan frecuente.

Se debe tener una sospecha diagnóstica precoz de enfermedades autoinmunes como el lupus ante la presencia de citopenias severas o persistentes.

La coexistencia de síndrome de Evans y LES refuerza la necesidad de un seguimiento estrecho, dado el alto riesgo de evolución a enfermedades autoinmunes sistémicas.

La hipertrigliceridemia en los pacientes con lupus ha sido asociada a actividad de la enfermedad, además hay reportes de casos como manifestación atípica inicial.

Este caso subraya la importancia de un abordaje diagnóstico integral y multidisciplinario, especialmente ante presentaciones inusuales, con el fin de evitar retrasos diagnósticos e instaurar oportunamente el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

- 1. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans syndrome in childhood: Long term follow-up and the evolution in primary immunodeficiency or rheumatological disease. *Front Pediatr.* 2019;7:304. <http://doi.org/10.3389/fped.2019.00304>

2. Pincez T, Fernandes H, Leblanc T, Michel G, Barlogis V, Bertrand Y, et al. Long-term follow-up of pediatric-onset Evans syndrome: broad immunopathological manifestations and high treatment burden. *Haematologica*. 2022;107(2):457-466. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.271106>
3. Mansour M, Shamasnah A, Alsaadi D, et al. Evans syndrome as a presentation in systemic lupus erythematosus, coexisting with Hashimoto's thyroiditis and pernicious anemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2024;18:643. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-05002-3>
4. Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From diagnosis to treatment. *J Clin Med*. 2020;9(12):3851. <https://doi.org/10.3390/jcm9123851>
5. Aladjidi N, Pincez T, Rieux-Laucat F, Nugent D. Paediatric-onset Evans syndrome: breaking away from refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2023;203(1):28-35. <https://doi.org/10.1111/bjh.19073>
6. Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):362-364. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.07.004>
7. Abu Kar S, Kaur A. Evans syndrome in the context of incomplete systemic lupus erythematosus. *Cureus*. 2022;14(6):e25795. <http://doi.org/10.7759/cureus.25795>
8. Li YF, Wei MJ. Acute pancreatitis in childhood-onset systemic lupus erythematosus: case report. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):e279-e283. <http://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e279>
9. Atlani M, Bhatt GC, Tarachandani D, Charan V. Hypertriglyceridemia with pancreatitis at disease onset in systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2023 Jan 4;16(1):e250166. doi: 10.1136/bcr-2022-250166. PMID: 36599492; PMCID: PMC9815037.
10. Huang CS, Wu WF. Systemic lupus erythematosus associated with extreme hypertriglyceridemia. *Pediatr Neonatol*. 2008 Apr;49(2):35-8. doi: 10.1016/S1875-9572(08)60009-1. PMID: 18947014.
11. Si M, Li D, Liu T, Cai Y, Yang J, Jiang L, Yu H. Triglycerides as Biomarker for Predicting Systemic Lupus Erythematosus Related Kidney Injury of Negative Proteinuria. *Biomolecules*. 2022 Jul 5;12(7):945. doi: 10.3390/biom12070945. PMID: 35883502; PMCID: PMC9312825.
12. Xuan J, Deng C, Lu H, He Y, Zhang J, Zeng X, Sun Y, Chen S, Liu Y. Serum lipid profile in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2025 Jan 14;15:1503434. doi: 10.3389/fimmu.2024.1503434. PMID: 39877363; PMCID: PMC11772162.
13. Starship Children's Hospital. Rheumatology – Rituximab [Internet]. Auckland: Starship; [citado 2026 Mar 26]. Disponible en: <https://www.starship.org.nz/guidelines/rheumatology-rituximab/>
14. Silva-Vera M, Jiménez-González M de J, Silva-Moreno A, Pacheco-Serrano OF, Palomino-Pérez MJ. Un caso de Síndrome de Evans. *Rev Med Clin*. 2022;6(3):e24102206023-e24102206023. <https://medicinaclinica.org/index.php/rmc/es/article/view/428>
15. Blanco BP, Garanito MP. Pediatric Evans Syndrome: A 20-year experience from a tertiary center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(2):196-203. <http://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.011>
16. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2017 Apr;65(2):543-550. doi: 10.1007/s12026-016-8892-9. PMID: 28168401.
17. González-Ponce F, Flores-Chávez A, Cruz A, Rodríguez-Hernández TM, Trujillo-Trujillo X, Aguilar-Ríos EG, et al. Dislipidemia en lupus eritematoso sistémico. *Rev Residente*. 2014;9:95-105.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alimentación y enfermedades reumáticas: Una revisión narrativa sobre el papel de los patrones dietéticos en la modulación de la inflamación y la actividad de la enfermedad

Juan Sebastián Therán León^{1,2}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander (UDES). Bucaramanga, Colombia.

²Centro de Investigación Clínica SERVIMED. Bucaramanga, Colombia.

Diet and rheumatic diseases: A narrative review on the role of dietary patterns in modulating inflammation and disease activity

PALABRAS CLAVE

enfermedades reumáticas, dieta antiinflamatoria, patrones dietéticos, dieta mediterránea, ácidos grasos omega-3, inflamación

KEYWORDS

rheumatic diseases, anti-inflammatory diet, dietary patterns, Mediterranean diet, omega-3 fatty acids, inflammation

CORRESPONDENCIA

Juan Sebastián Therán León
jtheran554@unab.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 08/02/2026

Fecha de aceptación: 26/03/2026

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por inflamación crónica con importante morbilidad. La evidencia científica reciente ha identificado la alimentación como factor modulador de la respuesta inflamatoria y la actividad de la enfermedad. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia disponible sobre el papel de los patrones y componentes dietéticos en la modulación de la inflamación y la actividad clínica de las principales enfermedades reumáticas.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus y Web of Science, sin restricción temporal, con énfasis en publicaciones de los últimos diez años. Se seleccionaron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica, priorizando estudios con diseño analítico y nivel de evidencia moderado-alto.

Resultados: La dieta mediterránea demostró beneficios consistentes en la reducción de marcadores inflamatorios y actividad de la enfermedad en artritis reumatoide y lupus. Los ácidos grasos omega-3, los polifenoles y la vitamina D mostraron efectos antiinflamatorios relevantes. La restricción de purinas y fructosa resultó eficaz en el manejo de la gota, mientras que la pérdida de peso redujo significativamente la carga articular en osteoartritis.

Conclusión: La evidencia respalda la integración de estrategias nutricionales como complemento terapéutico en las enfermedades reumáticas, aunque se requieren ensayos clínicos aleatorizados con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, particularmente en poblaciones latinoamericanas.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic diseases constitute a heterogeneous group of pathologies characterised by chronic inflammation with significant morbidity. Recent scientific evidence has identified diet as a relevant modulating factor of the inflammatory response and disease activity. The aim of this narrative review was to synthesise the available evidence on the role of dietary patterns and components in modulating inflammation and clinical activity of the main rheumatic diseases.

Methodology: A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, without temporal restriction, with emphasis on publications from the last ten years. Original articles, systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines were selected, prioritising studies with analytical designs and moderate-to-high levels of evidence.

Results: The Mediterranean diet demonstrated consistent benefits in reducing inflammatory markers and disease activity in rheumatoid arthritis and lupus. Omega-3 fatty acids, polyphenols, and vitamin D showed relevant anti-inflammatory effects. Purine and fructose restriction proved effective in gout management, whilst dietary-induced weight loss significantly reduced joint burden in osteoarthritis.

Conclusion: The evidence supports the integration of nutritional strategies as a therapeutic complement in rheumatic diseases, although randomised clinical trials with larger sample sizes and prolonged follow-up are required, particularly in Latin American populations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Evans (SE) es una enfermedad autoLas enfermedades reumáticas comprenden un grupo heterogéneo de más de 200 patologías que afectan al sistema musculoesquelético y al tejido conectivo, caracterizadas por inflamación crónica, dolor articular, rigidez y compromiso funcional progresivo.¹ Entre las más prevalentes se encuentran la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la gota, la osteoartritis (OA) y la fibromialgia (FM),

condiciones que generan una carga significativa de enfermedad, con importante impacto en la calidad de vida, la productividad laboral y los costos sanitarios.² Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades musculoesqueléticas afectan a aproximadamente 1.710 millones de personas, constituyendo la principal causa de discapacidad en numerosos países.³

La fisiopatología de las enfermedades reumáticas inflamatorias resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La desregulación del sistema inmunitario conduce a la producción excesiva de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-17, así como la activación de vías de señalización como NF- κ B y JAK-STAT, perpetuando el daño tisular y la inflamación sistémica.⁴ En este contexto, se ha reconocido que factores ambientales modificables, particularmente la alimentación, desempeñan un papel relevante en la modulación de la respuesta inflamatoria y, potencialmente, en la evolución clínica de estas patologías.⁵

La relación entre dieta e inflamación ha sido objeto de creciente interés científico. Diversos estudios han demostrado que determinados patrones dietéticos influyen en los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el TNF- α y la IL-6.⁶ La dieta americana estándar, caracterizada por el alto consumo de grasas saturadas, azúcares refinados y alimentos ultraprocesados, se ha asociado con un estado proinflamatorio crónico de bajo grado, mientras que la dieta mediterránea ha demostrado propiedades antiinflamatorias consistentes.^{7,8}

A nivel molecular, los mecanismos mediante los cuales la dieta influye en la inflamación incluyen la regulación de la composición y función de la microbiota intestinal, la modulación de eicosanoides derivados de ácidos grasos poliinsaturados, la activación o inhibición de factores de transcripción proinflamatorios como NF- κ B, la modificación del estrés oxidativo celular y la regulación epigenética de genes inmunitarios.^{9,10} Estos hallazgos han motivado la exploración de intervenciones nutricionales como estrategias complementarias al tratamiento farmacológico convencional de las enfermedades reumáticas.

Sin embargo, la integración de recomendaciones nutricionales en las guías de práctica clínica de reumatología permanece limitada. Las directrices de EULAR y ACR incluyen referencias marginales a la intervención dietética, debido en parte a la heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles, las dificultades inherentes al cegamiento en intervenciones nutricionales y la variabilidad en los instrumentos de evaluación de la ingesta dietética.^{11,12} En América Latina, esta brecha se amplifica por la escasez de estudios locales que evalúen intervenciones nutricionales en poblaciones con características genéticas, dietéticas y socioeconómicas propias, así como por la distribución inequitativa de especialistas en reumatología, que obliga a los médicos de atención primaria a asumir un papel central en el manejo integral de estas patologías.¹³

El objetivo de la presente revisión narrativa fue sintetizar la evidencia científica disponible sobre el papel de los patrones y componentes dietéticos en la modulación de la inflamación y la actividad clínica de la AR, el LES, la gota, la OA y la FM, con el fin de identificar las intervenciones nutricionales con mayor respaldo empírico y señalar las áreas que requieren investigación futura.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, utilizando combinaciones de términos MeSH y palabras clave: "rheumatic diseases", "arthritis, rheumatoid", "lupus erythematosus, systemic", "gout", "osteoarthritis", "fibromyalgia", "diet", "nutrition", "dietary patterns", "Mediterranean diet", "anti-inflammatory diet", "omega-3 fatty acids", "inflammation" y "disease activity". Se emplearon operadores booleanos (AND, OR) sin restricción temporal, priorizando publicaciones de los últimos diez años.

Criterios de selección

Se incluyeron artículos originales (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudios transversales analíticos), revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, y guías de práctica clínica publicadas en inglés o español en revistas indexadas. Se priorizaron estudios con diseño analítico y nivel de evidencia moderado-alto según la clasificación del Oxford

Centre for Evidence-Based Medicine, que evaluaran desenlaces clínicos relevantes como actividad de la enfermedad, marcadores inflamatorios, dolor, función física y calidad de vida. Se excluyeron reportes de caso, cartas al editor, estudios exclusivamente *in vitro* y artículos en revistas no indexadas.

Síntesis de la información

La información fue organizada temáticamente según enfermedad reumática y componente dietético evaluado. Los resultados se interpretan a la luz de la jerarquía de evidencia, otorgando mayor peso a los metaanálisis y revisiones sistemáticas, seguidos de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte. Dada la naturaleza narrativa de la revisión, no se aplicaron instrumentos formales de evaluación de calidad metodológica ni se realizó síntesis cuantitativa, lo cual se reconoce como limitación de la revisión. Adicionalmente, la selección de estudios no siguió un protocolo sistemático, lo cual es inherente al diseño narrativo y puede producir sesgo de selección.

RESULTADOS

Dieta y artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica con una prevalencia global del 0,5-1 % de la población adulta.¹⁴ La dieta mediterránea ha sido el patrón dietético más estudiado. El ensayo clínico de Skoldstam et al. demostró que pacientes con AR (n = 56) que adoptaron dieta mediterránea durante 12 semanas presentaron reducciones significativas en el Disease Activity Score 28 (DAS28), la PCR sérica y la evaluación global del paciente.¹⁵ Estos hallazgos fueron corroborados por el metaanálisis de Raad et al. (siete ensayos clínicos), que reportó una reducción significativa del dolor (diferencia de medias estandarizada [DME] = -0,49; IC 95 %: -0,83 a -0,15) y de la rigidez matutina.¹⁶ Johansson et al. (n = 50, 10 semanas) confirmaron que la dieta mediterránea antiinflamatoria redujo el DAS28-VSG,¹⁷ aunque este estudio presentó limitaciones relevantes, incluyendo muestra reducida, ausencia de cegamiento y seguimiento corto. En esta misma línea, el ensayo cruzado aleatorizado ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis; n = 50, 10 semanas), basado en una dieta antiinflamatoria "portfolio" rica en ácidos grasos omega-3, fibra dietética y probióticos frente a una dieta control similar a la ingesta sueca habitual, demostró en los partici-

pantes que completaron ambos períodos (n = 44) una reducción significativa del DAS28-VSG (mediana: 3,05 frente a 3,27; p = 0,04); el análisis primario ajustado no alcanzó significancia estadística, limitación atribuida por los autores a un umbral de inclusión de actividad de la enfermedad posiblemente insuficiente y a cambios en la medicación concomitante.⁶⁰

La suplementación con ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) posee evidencia sólida. Un metaanálisis de Gioixari et al. (30 ensayos, n = 1.502) reportó que dosis superiores a 2,7 g/día redujeron articulaciones dolorosas e inflamadas, rigidez matutina, niveles de TNF- α e IL-6 y necesidad de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).¹⁸ El mecanismo involucra la competencia del EPA y DHA con el ácido araquidónico, favoreciendo la producción de mediadores lipídicos prorresolutivos (resolvinas, protectinas y maresinas).¹⁹

La vitamina D ha emergido como factor relevante. La cohorte ESPOIR (n = 813) documentó que niveles séricos <20 ng/mL se asociaron con mayor actividad de la enfermedad y progresión radiográfica.²⁰ Un metaanálisis de Franco et al. confirmó la asociación inversa entre vitamina D y actividad de la enfermedad en patologías inmunomediadas, aunque los ensayos individuales de suplementación muestran resultados heterogéneos, atribuibles a diferencias en las dosis empleadas, los niveles basales de vitamina D, la duración de las intervenciones y polimorfismos genéticos del metabolismo de esta vitamina.²¹ Entre los polifenoles, Chandran y Goel, en un ensayo clínico piloto (n = 45, 8 semanas), demostraron que la curcumina (500 mg/día) redujo significativamente el DAS28 y la PCR en comparación con diclofenaco sódico,²² hallazgos respaldados por una revisión sistemática que identificó efectos antiinflamatorios consistentes de este polifenol en AR, aunque los tamaños muestrales de los estudios incluidos fueron generalmente reducidos.²³

Dieta y lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune compleja con manifestaciones multiorgánicas que involucra activación policlonal de linfocitos B, producción de autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos.²⁴ Los pacientes presentan alteraciones nutricionales frecuentes, incluyendo deficiencia de vitamina D, omega-3 y antioxidantes, las cuales se correlacionan con mayor actividad de la enfermedad y riesgo car-

diovascular acelerado, principal causa de mortalidad tardía en estos pacientes.²⁵ Un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de Arriens et al. (n = 50, 6 meses) demostró que la suplementación con omega-3 mejoró significativamente el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), la fatiga, el perfil lipídico y la función endotelial, sugiriendo un efecto dual antiinflamatorio y cardioprotector de particular relevancia clínica en esta población.²⁶ Un metaanálisis de Sahebari et al. confirmó niveles séricos de vitamina D significativamente menores en pacientes con LES activo en comparación con controles sanos y con pacientes en remisión,²⁷ aunque los ensayos de suplementación con vitamina D en LES son escasos y de corta duración, impidiendo conclusiones definitivas sobre su eficacia clínica.

La investigación sobre microbiota en LES ha identificado alteraciones específicas: expansión de *Ruminococcus gnavus* asociada a nefritis lúpica²⁸ y reducción de *Lactobacillus* con aumento de *Lachnospiraceae* en pacientes activos.²⁹ Estas observaciones sugieren que intervenciones dietéticas moduladoras de la microbiota podrían representar estrategias terapéuticas complementarias. No obstante, es importante señalar que actualmente no existen guías clínicas que recomienden intervenciones dietéticas específicas en el LES.

Dieta y gota

La gota es la artritis inflamatoria más frecuente, con prevalencia creciente asociada a cambios en los patrones dietéticos.³⁰ Las guías ACR 2020 y EULAR 2016 incluyen recomendaciones nutricionales específicas: restricción de purinas, limitación de fructosa y alcohol, y promoción de lácteos desnatados.^{31,32} La cohorte prospectiva de Choi et al. (n = 47.150, 12 años) demostró que el consumo elevado de carnes y mariscos incrementó el riesgo relativo (RR) de gota (RR = 1,41 y 1,51, respectivamente), mientras que el consumo de lácteos fue protector (RR = 0,56 para el quintil superior).³³

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) mostró eficacia en la reducción del ácido úrico sérico en un ensayo cruzado aleatorizado (n = 103, -0,35 mg/dL).³⁴ Las recomendaciones actuales enfatizan que las modificaciones dietéticas deben complementar, no sustituir, el tratamiento farmacológico hipouricemiante.³⁵

Dieta y osteoartritis

La OA es la enfermedad articular más prevalente y una causa importante de discapacidad a nivel global.³⁶ La inflamación de bajo grado mediada por adipocinas (leptina, adiponectina, resistina) contribuye a la degradación del cartílago articular mediante la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-3, MMP-13) y citocinas catabólicas,³⁷ estableciendo una relación fisiopatológica directa entre obesidad y OA que trasciende el efecto puramente mecánico del sobrepeso sobre las articulaciones de carga. Un metaanálisis de Christensen et al. demostró que la pérdida de peso ≥ 5 % del peso corporal redujo significativamente el dolor y la discapacidad funcional en OA de rodilla.³⁸ El ensayo clínico IDEA (n = 454, 18 meses, Messier et al.) confirmó que la intervención combinada de restricción calórica intensiva y ejercicio fue superior al ejercicio aislado, reduciendo los niveles séricos de IL-6, la carga articular compresiva y el dolor medido por el índice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index).³⁹

Nutrientes específicos con potencial condroprotector incluyen la vitamina K, cuya deficiencia se asoció con mayor prevalencia de osteofitos,⁴⁰ y los antioxidantes (vitaminas C y E), con evidencia moderada.⁴¹ Las directrices OARSI recomiendan la pérdida de peso como intervención central.⁴²

Dieta y fibromialgia

La FM afecta al 2-4 % de la población general y se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, fatiga, alteraciones del sueño y disfunción cognitiva.⁴³ La evidencia sobre intervenciones dietéticas en FM es preliminar pero creciente. Una revisión sistemática de

Silva et al. identificó que dietas vegetarianas, hipocalóricas y libres de aditivos mostraron mejoría sintomática parcial, aunque la calidad metodológica de los estudios incluidos fue generalmente baja.⁴⁴ La dieta baja en FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) demostró en un ensayo clínico (n = 38, 4 semanas) reducción significativa de síntomas somáticos y gastrointestinales, lo que resulta relevante dado que un porcentaje considerable de pacientes con FM presenta síntomas del síndrome de intestino irritable coexistente.⁴⁵ Un metaanálisis de Makrani et al. reportó niveles séricos de vitamina D significativamente menores en pacientes con FM en comparación con controles sanos.⁴⁶ La suplementación con coenzima Q10, evaluada por Cordero et al. en un estudio piloto, mostró mejoría en los síntomas clínicos y reducción del estrés oxidativo, aunque se requieren ensayos confirmatorios de mayor tamaño.⁴⁷

Microbiota intestinal como mediador de los efectos dietéticos

El concepto de eje intestino-articulación ha cobrado relevancia, sustentado por la evidencia de que alteraciones del microbioma pueden contribuir a respuestas inmunitarias aberrantes.⁴⁸ Estudios de secuenciación del gen 16S rRNA han identificado patrones de disbiosis específicos en AR (expansión de *Prevotella copri*), LES y gota.⁴⁹⁻⁵¹ Los patrones dietéticos ricos en fibra, polifenoles y ácidos grasos insaturados favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta, que ejercen efectos inmunomoduladores mediante la activación de receptores GPR43 y GPR109A y la promoción de linfocitos T reguladores.⁵² En contraste, las dietas ricas en grasas saturadas promueven disbiosis y translocación de lipopolisacáridos bacterianos.⁵³

Tabla 1. Resumen de la evidencia sobre intervenciones dietéticas en enfermedades reumáticas.

Enfermedad	Intervención	Diseño	n	Seguimiento	Desenlaces principales	Ref.
AR	Dieta mediterránea	ECA	56	12 sem	↓ DAS28, PCR, evaluación global	15
AR	Dieta med. antiinflamatoria	ECA	50	10 sem	↓ DAS28-VSG, mejoría salud global	17
AR	Omega-3 (>2,7 g/día)	MA 30 ECA	1.502	Variable	↓ art. dolorosas, TNF- α , IL-6, AINEs	18
AR	Curcumina 500 mg/día	ECA piloto	45	8 sem	↓ DAS28, PCR, art. inflamadas	22
LES	Omega-3	ECA multicéntrico	50	6 meses	↓ SLEDAI, mejoría perfil lipídico	26
Gota	Restricción purinas/fructosa	Cohorte	47.150	12 años	↑ riesgo carnes/mariscos; ↑ lácteos	33
Gota	Dieta DASH	ECA cruzado	103	90 días	↓ ácido úrico (-0,35 mg/dL)	34
OA rodilla	Restricción dietética + ejercicio	ECA	454	18 meses	↓ IL-6, carga articular, WOMAC	39
FM	Dieta baja en FODMAPs	ECA	38	4 sem	↓ síntomas somáticos y GI	45

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; OA: osteoartritis; FM: fibromialgia; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MA: metaanálisis; DAS28: Disease Activity Score 28; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; FODMAPs: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; GI: gastrointestinales. ↓: reducción/mejoría; ↑: incremento. Nota: el nivel de evidencia de los ECA individuales es generalmente moderado, dado que la mayoría de los ensayos clínicos en intervenciones nutricionales presentan limitaciones inherentes de cegamiento derivadas de la naturaleza de la intervención. El metaanálisis de Gioxari et al. (Ref. 18) aporta el nivel de evidencia más alto (evidencia alta, MA de 30 ECA). Los ECA individuales deben interpretarse como evidencia moderada-baja según el tamaño muestral, la duración del seguimiento y el riesgo de sesgo de desempeño.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de esta revisión respaldan que determinados patrones y componentes dietéticos ejercen efectos moduladores clínicamente significativos sobre la inflamación sistémica y la actividad clínica de las enfermedades reumáticas. La dieta mediterránea constituye la intervención dietética con mayor evidencia acumulada, particularmente en AR, donde los resultados de ensayos clínicos y metaanálisis convergen en demostrar reducciones consistentes en el DAS28, marcadores inflamatorios séricos y percepción de dolor.¹⁵⁻¹⁷ El ensayo PREDIMED proporcionó un marco conceptual robusto sobre los efectos antiinflamatorios sistémicos de este patrón dietético,⁵⁴ y la relevancia clínica radica en que los patrones alimentarios operan mediante sinergia de componentes nutricionales, generando efectos biológicos superiores a los de nutrientes aislados.⁵⁵

Un aspecto diferenciador del presente análisis es la comparación entre directrices internacionales respecto al abordaje nutricional en reumatología. Las recomendaciones EULAR 2022 para el manejo de la AR incorporan referencias generales sobre modificaciones del estilo de vida que incluyen indirectamente la dieta, reconociendo su potencial papel en el control de la inflamación,¹¹ mientras que las guías ACR 2021 no contemplan recomendaciones nutricionales específicas para esta patología.¹² Esta divergencia resulta llamativa y contrasta con las guías de gota, donde ambas entidades coinciden explícitamente en la recomendación de restricción de purinas, limitación del consumo de fructosa y alcohol, y promoción de lácteos desnatados como componentes integrales del tratamiento.^{31,32} En OA, las directrices OARSI recomiendan consistentemente la pérdida de peso como intervención central no farmacológica, con nivel de evidencia fuerte.⁴² Estas discrepancias reflejan la necesidad de ensayos clínicos de alta calidad que permitan elevar el nivel de evidencia en las patologías donde las recomendaciones nutricionales aún son marginales.

Respecto a la suplementación con nutrientes específicos, los ácidos grasos omega-3 poseen la evidencia más sólida en AR y LES, con mecanismos antiinflamatorios bien caracterizados. La vitamina D muestra una asociación epidemiológica consistente con la actividad de la enfermedad en múltiples condiciones reumáticas, aunque los resultados de los ensayos de suple-

mentación son menos uniformes; esta discrepancia podría explicarse por diferencias en dosis, biodisponibilidad, niveles basales y polimorfismos genéticos del receptor de vitamina D y CYP2R1. El papel de la microbiota intestinal como mediador de los efectos dietéticos sobre la inflamación sistémica constituye un área en rápida expansión, aunque la mayoría de los estudios son observacionales, lo que impide establecer relaciones causales definitivas.

La extrapolación de esta evidencia al contexto latinoamericano requiere consideraciones específicas. Los patrones dietéticos tradicionales de la región comparten componentes antiinflamatorios con la dieta mediterránea: leguminosas (frijol, lenteja), aguacate, frutas tropicales ricas en polifenoles (guayaba, mango, acerola) y tubérculos, que podrían ser aprovechados terapéuticamente.⁵⁶ La elevada prevalencia de obesidad en la región, que según el Panorama de Seguridad Alimentaria y Nutricional de las Naciones Unidas afecta a más del 24 % de la población adulta latinoamericana,⁵⁷ amplifica la relevancia clínica de las intervenciones dietéticas en el manejo de la gota y la OA. Un análisis reciente de PANLAR documentó marcada inequidad en la distribución de reumatólogos en la región, subrayando la necesidad de que médicos de atención primaria y médicos familiares incorporen recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia como parte del manejo integral de estas patologías.⁵⁸ No obstante, la escasez de ensayos clínicos realizados en poblaciones latinoamericanas limita la generación de recomendaciones localmente adaptadas.

Es necesario reconocer las limitaciones de esta revisión. Al tratarse de una revisión narrativa, no se aplicaron criterios de selección sistemática (directrices PRISMA) ni instrumentos formales de evaluación del riesgo de sesgo como la escala Newcastle-Ottawa o la herramienta Cochrane RoB 2. La heterogeneidad en los diseños de estudio, las poblaciones evaluadas y las intervenciones empleadas dificulta la comparabilidad. Muchos ensayos presentan tamaños muestrales reducidos, seguimientos cortos y riesgo de sesgo de información derivado de la autorreportación de la ingesta dietética.⁵⁹

En conclusión, la evidencia científica actual respalda el papel de la alimentación como factor modulador de la inflamación y la actividad clínica de las enfermedades reumáticas. Las recomendaciones con mayor nivel de evidencia incluyen: la promoción de la dieta

mediterránea en AR y LES, la suplementación con omega-3 (>2,7 g/día de EPA+DHA) como adyuvante en AR, la restricción de purinas, fructosa y alcohol en gota, la intervención dietética orientada a la pérdida de peso $\geq 5\%$ en OA con sobrepeso, y la corrección de la deficiencia de vitamina D. Estas recomendaciones deben individualizarse según comorbilidades, preferencias alimentarias, contexto sociocultural y capacidades económicas del paciente. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, con tamaños muestrales adecuados, seguimientos prolongados y evaluación de la adherencia dietética mediante biomarcadores objetivos, particularmente en poblaciones latinoamericanas que permitan generar recomendaciones adaptadas al contexto local.

REFERENCIAS

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>
- Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0)
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
- Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1074-7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.009>
- Ricker MA, Haas WC. Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):318-25. <https://doi.org/10.1177/0884533617700353>
- Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*. 2019;51(5):794-811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>
- Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(4):245-54. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140922153350>
- Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1107-19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.036>
- Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):35-56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>
- Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-77. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>
- Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):208-14. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>
- Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Dietary interventions with or without omega-3 supplementation for the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506. <https://doi.org/10.3390/nu13103506>

17. Johansson K, Wasén C, Erlandsson MC, Bilberg A, Mannerkorpi K, Enman Y, et al. Anti-inflammatory diet and disease activity in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(12):3601. <https://doi.org/10.3390/nu12123601>
18. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:114-24. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.023>
19. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-15. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
20. Mouterde G, Gamon E, Rincheval N, Lukas C, Seror R, Dariot-Brethes P, et al. Association between vitamin D deficiency and disease activity, disability, and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: the ESPOIR cohort. *J Rheumatol*. 2020;47(11):1624-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190795>
21. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e7024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007024>
22. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res*. 2012;26(11):1719-25. <https://doi.org/10.1002/ptr.4639>
23. Pourhabibi-Zarandi F, Rafraf M, Zare Javid A, Asghari-Jafarabadi M, Parvizi Dalir S. Curcumin and rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14280. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14280>
24. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
25. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(9):533-9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.009>
26. Arriens C, Hynan LS, Engel RM, Olsen N, Garg N, Gourley M, et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Nutr J*. 2015;14:82. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0068-2>
27. Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Vitamin D serum level in patients with systemic lupus erythematosus and its association with disease activity: a meta-analysis. *Lupus*. 2014;23(14):1417-25. <https://doi.org/10.1177/0961203314541689>
28. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, Schwudke D, Gisch N, Piber TR, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):947-56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214856>
29. Lopez P, de Paz B, Rodriguez-Carrío J, Hevia A, Sanchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;6:24072. <https://doi.org/10.1038/srep24072>
30. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
31. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
32. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Bece F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
33. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035700>
34. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller ER 3rd. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3002-9. <https://doi.org/10.1002/art.39813>

35. Nielsen SM, Zobbe K, Engstrom A, Ellegaard K, Bliddal H, Christensen R. Nutritional recommendations for gout: an update from clinical epidemiology. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1090-6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.008>
36. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
37. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-92. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
38. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):433-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065904>
39. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1263-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277669>
40. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1255-61. <https://doi.org/10.1002/art.21735>
41. Thomas S, Browne H, Mobasheri A, Rayman MP. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_4):iv61-iv74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key011>
42. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
43. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
44. Silva AR, Bernardo A, Cardoso J, Cruz D, Favero G, Rezzani R, et al. Diet and fibromyalgia: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(1):40-6. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13419>
45. Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro C. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily living in fibromyalgia patients. *Scand J Pain.* 2016;13:166-72. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.07.004>
46. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain.* 2017;30(4):250-7. <https://doi.org/10.3344/kjp.2017.30.4.250>
47. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(12):1356-61. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5260>
48. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39259>
49. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202. <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>
50. Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio.* 2014;5(5):e01548-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-14>
51. Guo Z, Zhang J, Wang Z, Ang KY, Huang S, Hou Q, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans. *Sci Rep.* 2016;6:20602. <https://doi.org/10.1038/srep20602>
52. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
53. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-81. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet

- supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
55. Jacobs DR Jr, Tapsell LC. Food synergy: the key to a healthy diet. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(2):200-6. <https://doi.org/10.1017/S0029665112003011>
56. Mattei J, Malik V, Wedick NM, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, et al. Reducing the global burden of type 2 diabetes by improving the quality of staple foods: The Global Nutrition and Epidemiologic Transition Initiative. *Global Health.* 2015;11:23. <https://doi.org/10.1186/s12992-015-0109-9>
57. FAO, IFAD, PAHO, UNICEF, WFP. Latin America and the Caribbean – Regional overview of food security and nutrition 2023. Santiago: FAO; 2023. <https://doi.org/10.4060/cc3859en>
58. Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Benegas M, Massardo L, Soriano ER, Pineda C, et al. PANLAR consensus on the challenges and opportunities of rheumatology practice in Latin America. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2583-92. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06215-z>
59. Subar AF, Freedman LS, Tooze JA, Kirkpatrick SI, Boushey C, Neuhauser ML, et al. Addressing current criticism regarding the value of self-report dietary data. *J Nutr.* 2015;145(12):2639-45. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219634>
60. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)—a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1203-1213. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Osteomielitis crónica multifocal recurrente: Perspectivas actuales en fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico

Daniella Vargas Morales,¹ Juan Zambrano Álvarez,¹ Dilan Alvarado Venegas,² María Chacón Vera,¹ Paulina Betancourt Pereira¹

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Current perspectives in pathophysiology, diagnosis and therapeutic management

PALABRAS CLAVE

Osteomielitis multifocal crónica recurrente, osteomielitis crónica no bacteriana, CRMO, CNO

KEYWORDS

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic nonbacterial osteomyelitis, CRMO, CNO

CORRESPONDENCIA

María Gracia Chacón Vera
mgchaconmd@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 10/03/2026

Fecha de aceptación: 31/03/2026

RESUMEN

Introducción: La Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (CRMO, por sus siglas en inglés, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) es un trastorno óseo autoinflamatorio poco frecuente que afecta a niños y adolescentes. Se caracteriza por lesiones óseas inflamatorias estériles que simulan una osteomielitis infecciosa.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo publicaciones entre 1972 y 2026. Los términos de búsqueda incluyeron "CRMO", "CNO", "autoinflammatory bone disease" y "non-bacterial osteitis".

Discusión: La fisiopatología de la CRMO se vincula a una activación defectuosa de la vía MAPKs ERK y falta de fosforilación de la histona H3 Ser10, reduciendo citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-19) y sobreexpresando la IL-20. Clínicamente, destaca la variabilidad de presentaciones y la capacidad de la RM de cuerpo entero para detectar lesiones activas y no activas. El manejo ha evolucionado hacia un tratamiento guiado por objetivos, empleando AINEs, bisfosfonatos para compromiso axial y bloqueo de TNF- α en casos refractarios. Pese a la alta tasa de remisión, presenta un curso fluctuante con recaídas y secuelas permanentes. La identificación de biomarcadores y subtipos moleculares es fundamental para alcanzar la remisión radiológica definitiva y prevenir deformidades estructurales.

Conclusión: La CRMO es un trastorno cuyo diagnóstico temprano es clave para distinguirlo de otras patologías. Su fisiopatología

revela un desequilibrio de citocinas, lo que ha impulsado terapias estratificadas con AINEs, bisfosfonatos y biológicos para frenar la remodelación ósea patológica. El objetivo actual es lograr la remisión radiológica para prevenir secuelas crónicas como fracturas vertebrales y deformidades esqueléticas permanentes.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) is a rare autoinflammatory bone disorder primarily affecting children and adolescents. It is characterized by sterile inflammatory bone lesions that mimic infectious osteomyelitis.

Methods: A narrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases, including publications from 1972 to 2026. Search terms included "CRMO," "CNO," "autoinflammatory bone disease," and "non-bacterial osteitis."

Discussion: The pathophysiology of CRMO is linked to a defective activation of the MAPKs ERK pathway and a lack of histone H3 Ser10 phosphorylation, which reduces anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-19) and overexpresses IL-20. Clinically, the disease is noted for its variability in presentations and the ability of whole-body MRI (WB-MRI) to detect active and non-active lesions. Management has evolved toward a treat-to-target strategy, utilizing NSAIDs, bisphosphonates for axial involvement, and anti-TNF in refractory cases. Despite high remission rates, the disease presents a fluctuating course with risks of relapse and permanent sequelae. The identification of biomarkers and molecular subtypes is fundamental to achieving definitive radiological remission and preventing structural deformities.

Conclusion: CRMO is an autoinflammatory disorder where early diagnosis, supported by WB-MRI, is key to distinguishing it from other pathologies. Its pathophysiology reveals a cytokine imbalance, which has driven stratified therapies with NSAIDs, bisphosphonates, and biologics to halt pathological bone remodeling. The current goal is to achieve radiological remission to prevent chronic sequelae such as vertebral fractures and permanent skeletal deformities.

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO, por sus siglas en inglés, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) es un trastorno óseo autoinflamatorio poco frecuente que afecta principalmente a niños y adolescentes. Fue identificada por primera vez en 1972 como una forma de "osteomielitis simétrica subaguda y crónica", distinguida por lesiones óseas inflamatorias estériles que pueden simular clínicamente una infección piógena.¹ Investigaciones posteriores establecieron la CRMO como un síndrome clínico-radiológico distinto, separándolo de las etiologías infecciosas.²

La enfermedad se caracteriza por un inicio insidioso de dolor óseo, tumefacción localizada y un curso clínico fluctuante marcado por exacerbaciones y remisiones espontáneas.³ El examen histopatológico suele revelar una progresión desde una inflamación aguda temprana con infiltración de leucocitos polimorfonucleares hasta estadios crónicos definidos por fibrosis y remodelación ósea esclerótica.⁴ Aunque inicialmente se consideró una afección esquelética aislada, la CRMO se reconoce ahora como parte de un espectro más amplio de osteítis no bacteriana, frecuentemente asociada a manifestaciones extraóseas como psoriasis, acné y enfermedad inflamatoria intestinal.^{5,6}

La patogenia de la CRMO implica una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y la desregulación de la inmunidad innata. La investigación ha identificado un locus de susceptibilidad en el cromosoma 18q21.3-18q22, lo que sugiere un fuerte componente genético en la enfermedad.⁷ Los avances en las técnicas de imagen, particularmente la resonancia magnética de cuerpo entero (WB-MRI, por sus siglas en inglés, Whole-body Magnetic Resonance Imaging), han transformado el abordaje diagnóstico, ya que puede detectar lesiones asintomáticas y proporcionar una evaluación integral de la carga inflamatoria total, que a menudo se subestima mediante el examen físico o la radiografía convencional.^{8,9}

A pesar de los avances en las herramientas diagnósticas, el resultado clínico a largo plazo sigue siendo variable. Muchos pacientes experimentan un curso autolimitado, mientras que otros enfrentan una morbilidad crónica, que incluye la posible evolución hacia una espondiloartropatía o el desarrollo de deformidades esqueléticas.

tics permanentes, como fracturas vertebrales.^{10,11} Las actualizaciones recientes en el manejo enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y un enfoque de tratamiento estratificado para lograr la remisión clínica y preservar la salud ósea.^{6,12,13} Esta revisión sintetiza la evidencia actual sobre la fisiopatología, la evolución de los criterios diagnósticos y las estrategias terapéuticas modernas para la CRMO.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre CRMO con el objetivo de sintetizar la evidencia actual sobre la fisiopatología, clínica, diagnóstico y manejo terapéutico. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo artículos publicados entre 1972 y 2026.

Se utilizaron términos de búsqueda como “chronic recurrent multifocal osteomyelitis”, “chronic nonbacterial osteomyelitis”, “CRMO”, “CNO”, “autoinflammatory bone disease” y “non-bacterial osteitis”.

Inicialmente, se identificaron 511 artículos. Tras la eliminación de duplicados, se realizó una revisión de títulos y resúmenes; se excluyeron aquellos que no abordan aspectos relacionados con CRMO. Posteriormente, 200 artículos potencialmente relevantes fueron analizados a texto completo para confirmar su elegibilidad. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, series de casos relevantes publicados en inglés y español. Finalmente, 51 artículos fueron seleccionados para la revisión cualitativa.

DISCUSIÓN

Fisiopatología y mecanismos moleculares

La fisiopatología de la CRMO sigue sin comprenderse completamente. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis, entre ellas factores hereditarios, mutaciones genéticas específicas, alteraciones en la regulación del sistema inmunológico, entre otros mecanismos.^{14,15}

Una de las hipótesis más estudiadas se basa en el fenotipo molecular de los monocitos de los pacientes con CRMO. Se ha observado una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, junto con una reducción en la producción

de citocinas antiinflamatorias, lo que favorece la activación acelerada de osteoclastos, osteólisis y la remodelación ósea patológica.^{13,14}

La expresión de citocinas antiinflamatorias se encuentra relacionada con la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos-cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (MAPKs/ERK, por sus siglas en inglés, Mitogen Activated Protein Kinases/Extracellular signal-Regulated Kinases). La correcta activación de esta vía depende de la respuesta de los receptores Toll-like 4 (TLR4) a los lipopolisacáridos, para lograr la fosforilación del factor de transcripción activador SPI1.¹³ En el caso de la CRMO, esta activación no sucede, ocasionando una reducción en la expresión de citoquinas antiinflamatorias, principalmente IL-10 e IL-19.¹³ Adicionalmente, se genera un acceso limitado a los promotores IL10 e IL19, dado que la histona H3 Ser10 no es fosforilada.¹³

Asimismo, la IL-10 y la IL-19 son correguladas con la IL-20, una citocina inflamatoria.¹⁶ En los monocitos de los pacientes con CRMO, se ha observado que la reducción en la expresión de IL-10 e IL-19 causa un aumento de la expresión de IL-20. Esto se encuentra mediado por dos procesos: una disminución del mecanismo regulador por parte de IL-10 y una disminución en la metilación del gen de la IL-20.¹⁶

Por otra parte, otras hipótesis implicadas en la patogénesis de CRMO sugieren desregulaciones de la IL-1,¹⁷ así como el incremento de la activación de los inflamomas NLRP3,¹⁸ e incluso perspectivas proteómicas.¹⁷ De acuerdo con el estudio de Kawada et al., se pudieron identificar 19 y 41 proteínas sobreexpresadas e infraexpresadas, respectivamente, en pacientes con CRMO activa comparado con los controles.¹⁷ También, determinaron que dicho perfil era distinto en aquellos pacientes con CRMO inactiva. Se requiere de más estudios que logren dilucidar las implicaciones de estos hallazgos en el manejo de la CRMO.

Pese a que se han propuesto mutaciones en ciertos locus genéticos que expliquen la CRMO, como el 18q21.3-18q22, estos no logran explicar la totalidad de manifestaciones reportadas.¹⁶ Hasta la actualidad, la verdadera extensión de los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes de la CRMO no se han esclarecido del todo,¹⁸ resaltando la importancia de futuras investigaciones en este aspecto, con el objetivo de desarrollar terapias más eficaces para estos pacientes.

No obstante, existen reportes de mutaciones de novo en los receptores de IL-1, como por ejemplo la p.Lys131Glu, que se han relacionado con presentaciones clínicas severas de CRMO de manera temprana,¹⁹ algo que contrasta con la edad promedio de presentación de 10 años.

Variantes genéticas

Aunque la mayoría de casos de CRMO son esporádicos, se han identificado diversas mutaciones genéticas asociadas con formas monogénicas de osteítis autoinflamatoria.¹⁶ Este es el caso del síndrome de Majeed, síndrome de artritis piogénica, pioderma gangrenoso, y acné (PAPA, por sus siglas en inglés, Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne) y la deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA).

En el síndrome de Majeed, el defecto genético es de carácter autosómico recesivo, con una pérdida de función del gen LPIN2.¹⁶ El efecto particular de esta mutación es la sobreactivación de las vías de TLR4, causando una sobreexpresión de citocinas inflamatorias, principalmente de la IL-1.²⁰ A diferencia de la CRMO no sindrómica, su edad de presentación es en los dos primeros años de vida.^{20,21}

Por otra parte, DIRA es de carácter autosómico recesivo, siendo el gen IL1RN el lugar de la mutación. A partir de este gen, se codifica el antagonista del receptor de IL-1, un componente esencial para la correcta regulación inmune.¹⁶

Asimismo, en el síndrome PAPA, con un patrón de herencia autosómico dominante, se ha identificado una mutación con ganancia de función en el gen PSTPIP1, que codifica la proteína 1 interactora de serina-treonina fosfatasa y prolina (PSTPIP1, por sus siglas en inglés).²²

La identificación de estos síndromes sugiere que la CRMO podría formar parte de un espectro más amplio de enfermedades autoinflamatorias óseas.

Manifestaciones clínicas

La CRMO posee una alta variabilidad en sus presentaciones clínicas, desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con manifestaciones severas.¹⁴ La enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia entre los 7 y 12 años, pero pacientes desde los 2 hasta los 17 años han sido descritos en la literatura.^{14,23} La edad promedio al inicio de síntomas es de 10 años, con mujeres siendo afectadas en mayor medida.¹⁵ Generalmente, se caracteriza por

dolor óseo gradual, junto con edema en el área afectada, aunque presentaciones de dolor difuso también son posibles.^{24,25} Puede seguir un curso lineal, eventualmente alcanzando la remisión clínica, o tener recaídas.²⁶

Una de las principales variables de presentación en los pacientes es la localización de las lesiones, ubicándose generalmente en las metáfisis de huesos largos.²³ En un estudio realizado por Reiser et al., los lugares con mayor frecuencia reportados inicialmente fueron: tibia, fémur, pelvis, clavícula y cuerpos vertebrales.²⁷ Cabe mencionar que los autores reportan un número muy reducido de casos con afectación a nivel de extremidades superiores, rótula y costillas. La afectación multifocal es común y en muchos pacientes, las lesiones presentan una distribución relativamente simétrica.²⁵ Adicionalmente, se han documentado diferencias en las presentaciones clínicas entre sexos;²⁸ las manifestaciones multifocales se observaron con mayor frecuencia en hombres al inicio, mientras que el edema óseo fue más frecuente en mujeres.

Si bien se considera que la CRMO cursa principalmente con afectación ósea, las manifestaciones extraóseas también son posibles. Se argumenta la existencia de dos fenotipos de la CRMO,^{15,29} aquellos con afectación predominantemente ósea, y aquellos con manifestaciones extraóseas adicionales. Las más reportadas por estos dos estudios fueron: afectaciones dermatológicas (psoriasis, estomatitis aftosa recurrentes, pustulosis palmoplantar, hidradenitis supurativa y acné severo), sacroiliitis, enteritis y manifestaciones gastroenterológicas.

Dentro de las manifestaciones extraóseas, se han descrito asociaciones con otras patologías inflamatorias, como la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.¹³ Un estudio en Reino Unido reportó una prevalencia cinco veces mayor de estas condiciones en pacientes con CRMO comparado a la población general en dicho país.²⁸

Presentaciones Atípicas

Pese a la alta heterogeneidad en las presentaciones clínicas de estos pacientes, existen casos que son considerados atípicos, ya sea por la ubicación de las lesiones o por los síntomas iniciales o subsecuentes. La afectación de la órbita ocular ilustra esto, con cefaleas recurrentes localizadas como la presentación inicial. En dos reportes de caso^{30,31} se observaron en ambos pacientes, lesiones en los huesos frontales, esfenoidales. Lesiones en el proceso zigomático fueron observadas en uno de los pacientes.

Incluso cuando la zona afectada es similar, la presentación clínica puede ser drásticamente distinta. Mudri et al., reportan un caso de afectación ocular en una paciente con antecedente de CRMO, que debutó con neuropatía óptica compresiva y pérdida irreversible de visión.³²

Dado que la CRMO requiere el descarte de otros posibles diagnósticos, las confusiones diagnósticas en las presentaciones atípicas son posibles. En un estudio, se reportó un paciente con antecedentes de autismo y enfermedad inflamatoria intestinal, cuya sintomatología inicial sugería escorbuto, pero en donde finalmente se diagnosticó osteomielitis crónica no infecciosa.³³

La descripción del espectro de la sintomatología de la CRMO es imperativa, pues permite que la patología se identifique de manera oportuna en los pacientes. Esto se vuelve aún más importante en las presentaciones atípicas, en donde un diagnóstico certero puede ser el factor diferenciador entre la resolución temprana, o el desarrollo de secuelas permanentes.

Diagnóstico e Imagenología

El diagnóstico de CRMO se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, junto con la exclusión de otras etiologías.²⁶ Aunque se han propuesto diversos criterios de diagnóstico como Bristol y Janson, la enfermedad se sigue considerando un diagnóstico de exclusión.^{34,35}

Las radiografías simples se utilizan esencialmente con el objetivo de descartar fracturas o la presencia de signos sugestivos de infección. A pesar de ello, en las etapas iniciales de la patología, las imágenes radiográficas con frecuencia pueden no evidenciar alguna anomalía. Acerca de las lesiones óseas inflamatorias observadas en las radiografías, estas pueden observarse como áreas radiolúcidas, lesiones osteolíticas, escleróticas o de características mixtas, según el estadio de la enfermedad.³⁶ Del mismo modo, la hiperostosis y la reacción perióstica pueden presentarse, aunque con una frecuencia mucho menor.¹⁴

Hoy en día, la resonancia magnética (RM) se considera la técnica diagnóstica más apropiada para poder detectar procesos inflamatorios activos en segmentos óseos específicos. Su alta sensibilidad permite identificar cambios inflamatorios en etapas tempranas, identificando edema óseo incluso antes de que se manifiesten modificaciones estructurales como erosiones o esclerosis.³⁶ Además, esta modalidad de imagen brinda

la posibilidad de proporcionar información sobre los tejidos blandos circundantes.³⁷

De manera adicional, la RM ofrece el beneficio de evitar la exposición a la radiación, un aspecto significativo en el contexto de pacientes pediátricos. Esta técnica permite identificar con mayor exactitud la localización, características y patrones de compromiso óseo asociado con la CRMO. En los estudios de RM, la enfermedad en fase activa se caracteriza por la presencia de cambios medulares edematosos, incluyendo hipointensidad en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y STIR (por sus siglas en inglés, Short Tau Inversion Recovery).¹⁴

En la WB-MRI, las imágenes se analizan con el fin de identificar la presencia de lesiones óseas, las cuales se organizan en lesiones radiológicamente activas (RAL) y radiológicamente no activas (RNAL). Las RAL se diferencian por presentar aumento de la intensidad de señal en las secuencias STIR y una señal de menor intensidad que la del músculo en las imágenes ponderadas en T1.³⁸ Por otra parte, las RNAL se identifican como áreas con señal hipointensa en T1 en comparación con el músculo, sin alteración de señal en las secuencias STIR. De igual forma, se evalúa la presencia de engrosamiento del periostio, similar a una reacción perióstica, el edema de tejidos blandos adyacentes y cambios hiperostóticos, tales como engrosamiento cortical o expansión ósea.³⁸

De manera general, las lesiones se describen de acuerdo con su localización, número, tamaño, intensidad de señal y contorno, los cuales pueden ser bien o mal definidos. En los huesos tubulares, las lesiones se clasifican en epifisarias, metafisarias y diafisarias, además de su ubicación proximal, media o distal.³⁹ Por otra parte, la extensión de la enfermedad se categoriza en función del número de lesiones, clasificándose como unifocal (una sola lesión), pauci focal (dos a cuatro lesiones) o multifocal (más de cuatro lesiones).³⁸

Un estudio retrospectivo realizado por d'Angelo et al., con 75 niños con diagnóstico de CMRO, reportó una media de seis sitios de afectación.⁴⁰ La localización más frecuente correspondió a los huesos largos de las extremidades inferiores (77,3%), seguida por la pelvis (38,7%), la columna vertebral (26,7%) y los huesos largos de las extremidades superiores (26,7%).⁴⁰ De los pacientes incluidos, 68 fueron evaluados mediante WB-MRI, identificando

82 lesiones epifisarias, 80 metafisarias y 5 fisarias en los huesos tubulares largos; estas últimas se asocian con afectación metafisaria o epifisaria.⁴⁰ Así mismo, 27 pacientes presentaron lesiones diafisarias (en los huesos largos de las extremidades inferiores). El estudio concluyó que el fémur, la tibia y la pelvis constituyen los sitios de afectación más frecuentes.⁴⁰

De forma similar, otro estudio que incluyó 37 niños con CRMO evaluados mediante WB-MRI, evidenció enfermedad multifocal en el 89% de los casos, identificándose los siguientes patrones: multifocal, tibiopendicular, paucifocal clavículo espinal y cruzado tibioclavicular.⁴¹ En este análisis, los sitios de afectación más comunes fueron la tibia (68%), el fémur (43%), la clavícula (38%) y la pelvis (22%).^{14,41} En el 30% de los casos puede observarse compromiso de la articulación adyacente con engrosamiento sinovial o daño del cartílago articular.¹⁴

En este contexto, resulta fundamental que los radiólogos identifiquen las características imagenológicas de las lesiones óseas asociadas a la CRMO y sugieran oportunamente la realización de una WB-MRI en casos con sospecha clínica.¹⁴

Manejo terapéutico

El paradigma del tratamiento de la CRMO ha evolucionado desde un enfoque sintomático empírico hacia una estrategia de tratamiento guiado por objetivos. El consenso actual en reumatología pediátrica destaca que la remisión clínica debe ser validada mediante la resolución de la actividad inflamatoria en la resonancia magnética, con el fin de mitigar el riesgo de daño estructural permanente y trastornos del crecimiento.^{6,13,27}

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con el naproxeno como agente de elección (10–20 mg/kg/día), constituyen el tratamiento de primera línea inicial tras la confirmación diagnóstica.^{6,24} Su mecanismo de acción se centra en la modulación de la respuesta inflamatoria aguda; no obstante, datos de cohortes longitudinales indican que solo un 40–50% de los pacientes mantienen una respuesta sostenida bajo monoterapia.⁴²

El uso de bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato) ha pasado de ser una terapia de rescate a considerarse una intervención de primera línea en fenotipos con compromiso axial o riesgo de colapso vertebral.^{12,43} Al inhibir la actividad osteoclástica exacerbada, estos agentes no solo inducen una analgesia potente y rápida, sino que pro-

mueven la recuperación de la altura vertebral en casos de fracturas por compresión.⁴⁴ El estudio de Schnabel et al. destaca que la intervención temprana con bisfosfonatos se asocia con una mejora significativa en los puntajes de salud ósea y una reducción en la carga de lesiones activas en comparación con el manejo inicial con AINEs.⁴²

Los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), predominantemente el metotrexato y, en menor medida, la sulfasalazina, se han utilizado históricamente como ahorradores de glucocorticoides en casos de persistencia de la enfermedad.^{3,6} Aunque los corticoides orales pueden emplearse como terapia puente (0.1–0.2 mg/kg/día) ante una respuesta insuficiente a los AINEs, su perfil de efectos secundarios limita su uso prolongado.³⁶ Por lo tanto, la indicación principal de los FARME se orienta a pacientes con compromiso multifocal o aquellos que presentan manifestaciones sindrómicas como psoriasis, acné fulminante o sinovitis asociada.¹³ Sin embargo, la evidencia actual sugiere que los FARME presentan una eficacia limitada para inducir la remisión de las lesiones óseas aisladas y para prevenir la progresión radiológica en comparación con terapias más dirigidas.^{12,13,43}

El bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) representa el avance terapéutico más significativo para la CRMO refractaria. Los inhibidores de TNF, específicamente el Adalimumab y el Etanercept, han demostrado una eficacia robusta en la resolución de la inflamación ósea persistente y en el control de la sintomatología sistémica.³⁶ Estudios de cohortes recientes confirman que el bloqueo de la vía del TNF- α induce tasas de remisión clínica y radiológica superiores al 70% tras la instauración de anti-TNF en pacientes que fallaron a la terapia de primera línea.^{5,25} La estratificación mediante análisis clúster ha permitido identificar fenotipos de alta carga inflamatoria, caracterizados por niveles elevados de CRP, IL-6 y TNF- α . En estos pacientes se ha documentado mejores resultados clínicos tras la introducción temprana de biológicos para evitar el daño estructural irreversible, tales como puentes óseos y anquilosis vertebral.^{44,45}

La variabilidad en la respuesta terapéutica ha impulsado la búsqueda de biomarcadores específicos. Avances en proteómica sérica han identificado perfiles inflamatorios distintivos en pacientes con CRMO, lo que sugiere que en el futuro la selección del biológico (por ejemplo, anti-TNF) podría individualizarse según el subtipo molecular del paciente para maximizar la tasa de remisión.^{17,46}

Remisión, recaídas y pronóstico

A largo plazo, el curso clínico de la CRMO se caracteriza por una marcada heterogeneidad. Mientras que algunos pacientes presentan una evolución autolimitada, otros desarrollan cronicidad con reactivaciones frecuentes.⁴² Estudios reportan una incidencia de recaídas entre el 50–83% de los casos,²⁴ con mayor frecuencia en los dos primeros años tras el inicio del manejo terapéutico.⁵¹ Aun después de alcanzar la remisión clínica, pueden presentarse recidivas anuales dentro de los primeros cinco años de tratamiento,⁴² aunque se han documentado casos entre 0.5 a 15 años después del diagnóstico inicial.⁴² Además, en aproximadamente el 30% de los pacientes en remisión sostenida, la actividad de la enfermedad puede persistir durante décadas.⁴⁷

La secuela más descrita es el compromiso vertebral, el cual incluye patologías como la escoliosis y cifosis.⁴⁸ Este se caracteriza por una presentación de fracturas vertebrales acompañadas de dolor crónico o deformaciones estructurales.⁴⁸ Casos diagnosticados con WB-MRI han presentado fracturas vertebrales una década después del diagnóstico inicial, resaltando la variabilidad de secuelas a largo plazo.⁴⁸

El uso de bisfosfonatos en pacientes con compromiso vertebral permite alcanzar la resolución radiológica, en promedio, al año del diagnóstico inicial.⁴⁸ Uno de los medicamentos más notables en alcanzar buenos resultados a largo plazo es el pamidronato, con una media de estabilización clínica después de 2 años.^{42,49}

La remisión de la CRMO comúnmente se define como ausencia del dolor junto con la estabilización de marcadores inflamatorios por un mínimo de 6 meses consecutivos,⁵⁰ mientras que otros estudios lo denominan como la resolución sintomática acompañada de la normalización de estructuras óseas evidenciada con WB-MRI.⁴⁸ Esta distinción se debe a la diferencia entre la remisión clínica y la remisión radiológica, siendo esta última el objetivo terapéutico definitivo para prevenir secuelas a largo plazo.

Se ha observado que la remisión se alcanza en la mayoría de los casos, sin embargo, el tiempo necesario para alcanzarla varía entre los distintos estudios realizados. Un estudio de cohorte con seguimiento longitudinal de 11 años encontró que el 84% de los pacientes lograron una remisión completa.⁵⁰ Por otro lado, otro estudio reportó que sólo el 62.5% de los pacientes habían alcanzado este

objetivo desde el diagnóstico de la enfermedad.²⁴ Esta disparidad se puede atribuir a la diferencia de periodos de seguimiento, criterios clínicos utilizados para definir la remisión y la heterogeneidad de los subtipos de la enfermedad incluidos en cada estudio.

Aún no se ha identificado un predictor definitivo de recurrencia. Sin embargo, la mayoría de los casos se han atribuido a un control insuficiente de la actividad inflamatoria a lo largo de la enfermedad. Las causas más comunes son el manejo farmacológico subóptimo y la propia naturaleza de la patología, caracterizada por su curso clínico fluctuante.⁵¹ Por ejemplo, se ha observado que pacientes, previamente asintomáticos, eventualmente presentan progresión de lesiones osteolíticas o aparición de nuevos focos inflamatorios en la WB-MRI.

CONCLUSIÓN

La CRMO es una enfermedad ósea autoinflamatoria heterogénea cuyo diagnóstico temprano continúa siendo un desafío. Esto se debe a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, la ausencia de biomarcadores diagnósticos específicos y la necesidad de excluir múltiples etiologías como infecciones o neoplasias.

Los avances recientes en la comprensión de sus mecanismos inmunológicos y moleculares han permitido consolidar a la CRMO como un trastorno de la inmunidad innata más que como una entidad exclusivamente inflamatoria localizada. La WB-MRI ha adquirido un papel central tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la enfermedad. Asimismo, la incorporación escalonada de bisfosfonatos, FARME y terapias biológicas ha ampliado las opciones terapéuticas en pacientes refractarios o con fenotipos de mayor gravedad. La identificación de biomarcadores confiables y una mejor caracterización de los distintos subtipos clínico-moleculares representan pasos fundamentales para optimizar los desenlaces a largo plazo y reducir la carga de secuelas estructurales.

REFERENCIAS

1. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. [Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris)*. 1972;15(3):329–42. PubMed PMID: 4403064.

2. Solheim LF, Paus B, Liverud K, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A new clinical-radiological syndrome. *Acta Orthop Scand*. febrero de 1980;51(1):37-41. <https://doi.org/10.3109/17453678008990766> PubMed PMID: 7376842.
3. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2005;64(2):279-85. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.023838> PubMed PMID: 15647436; PubMed Central PMCID: PMC1755336.
4. Björkstén B, Boquist L. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. agosto de 1980;62(3):376-80. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.62B3.7410472> PubMed PMID: 7410472.
5. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. enero de 2007;46(1):154-60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken190> PubMed PMID: 16782988.
6. Taddio A, Zennaro F, Pastore S, et al. An Update on the Pathogenesis and Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Paediatr Drugs*. junio de 2017;19(3):165-72. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0226-4> PubMed PMID: 28401420.
7. Golla A, Jansson A, Ramser J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet*. marzo de 2002;10(3):217-21. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200789> PubMed PMID: 11973628.
8. Guérin-Pfyffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S, et al. Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine*. diciembre de 2012;79(6):616-20. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.12.001> PubMed PMID: 22284608.
9. Roderick MR, Shah R, Rogers V, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 30 de agosto de 2016;14(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0109-1> PubMed PMID: 27576444; PubMed Central PMCID: PMC5006369.
10. Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis towards spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum*. enero de 2000;43(1):109-19. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C109::AID-ANR14%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C109::AID-ANR14%3E3.0.CO;2-3) PubMed PMID: 10643706.
11. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)*. septiembre de 2008;47(9):1397-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken249> PubMed PMID: 18621750.
12. Buch-Larsen K, Thuesen A, Brøns C, et al. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International*. mayo de 2019;104. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0495-0>
13. Roberts E, Charras A, Hahn G, et al. An improved understanding of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis pathophysiology informs current and future treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*. agosto de 2024;39(11):1523-38. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae141>
14. Nico MAC, Araújo FF, Guimarães JB, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: the role of whole-body MRI. *Insights into Imaging*. 16 de septiembre de 2022;13(1):149. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01288-3>
15. Robert M, Giolito A, Reumaux H, et al. Extraosseous manifestations in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a retrospective study. *Rheumatology*. septiembre de 2023;63(SI2):SI233-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead473>
16. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(11):1956-64. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160256>
17. Kawada J ichi, Yamaguchi M, Haruta K, et al. Serum proteomic profiles of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology*. mayo de 2024;64(3):1138-46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae301>
18. Charras A, Hofmann SR, Cox A, et al. P2RX7 gene variants associate with altered inflammasome assembly and reduced pyroptosis in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO). *Journal of Autoimmunity*. 2024;144:103183. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103183>

19. Wang Y, Wang J, Zheng W, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design. *Immunity*. 11 de julio de 2023;56(7):1485-1501.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.05.014>
20. Haşlak F, Akay N, Gül Ü, et al. Autoinflammatory Bone Diseases. *Balkan Med J*. 2 de enero de 2025;42(1):5-13. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-11-129> PubMed PMID: 39757386; PubMed Central PMCID: PMC11725671.
21. Drago E, Bertoni A, Grossi A, et al. Majeed syndrome: first description in a patient of central-European ancestry. *Rheumatology*. septiembre de 2024;64(5):3069-73. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae480>
22. Satoh TK. Genetic mutations in pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, and associated autoinflammatory syndromes: Insights into pathogenic mechanisms and shared pathways. *The Journal of Dermatology*. 2024;51(2):160-71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1346-8138.17028>
23. Opala A, Hofman J, Hutny M, et al. A Successful Bisphosphonates Monotherapy in Spinal Form of Paediatric Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO)-Case Report. *Metabolites*. 25 de febrero de 2023;13(3). <https://doi.org/10.3390/metabo13030344> PubMed PMID: 36984784; PubMed Central PMCID: PMC10053061.
24. Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel)*. 25 de junio de 2021;8(7). <https://doi.org/10.3390/children8070551> PubMed PMID: 34202154; PubMed Central PMCID: PMC8303960.
25. Loconte R, Donghia R, Francavilla M, et al. Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis (CNO) in a Tertiary Center in Southern Italy: Response to Treatment and Outcome Stratification. *Children*. marzo de 2025;12:451. <https://doi.org/10.3390/children12040451>
26. Lisbona R, Martínez-Morillo M, Méndez M, et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente: claves para el diagnóstico. *Anales de Pediatría*. 2023;98(6):470-2. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.015>
27. Reiser C, Klotsche J, Hospach T, et al. Long-term follow-up of children with chronic non-bacterial osteomyelitis—assessment of disease activity, risk factors, and outcome. *Arthritis Research & Therapy*. 28 de noviembre de 2023;25(1):228. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03195-4>
28. Chia DT, Toms AP, Sanghrajka A, et al. Incidence of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adolescents in the UK and Republic of Ireland. *Rheumatology*. agosto de 2024;64(4):2162-70. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae447>
29. Cebecauerová D, Malcová H, Koukolská V, et al. Two phenotypes of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with different patterns of bone involvement. *Pediatric Rheumatology*. 1 de diciembre de 2022;20(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00772-w>
30. Wedman J, Weissenbruch R van. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(1):65-8. <https://doi.org/10.1177/000348940511400112> PubMed PMID: 15697165.
31. Barrani M, Massei F, Scaglione M, et al. Unusual onset of a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatric Rheumatology*. 12 de diciembre de 2015;13(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0058-0>
32. Mudri J, Lock J, Phadke O, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing optic neuropathy. *J AAPOS*. febrero de 2022;26(1):43-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.09.003> PubMed PMID: 34813967; PubMed Central PMCID: PMC8976710.
33. Goldfarb A, Breitling S, Amadasun O, et al. Chronic Non-infectious Osteomyelitis Mimicking Scurvy as the Presenting Sign of Crohn's Disease: Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;Volume 10-2022. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.871993>
34. Ramanan AV, Roderick MR, Shah R, et al. A75: Proposal of the Bristol Criteria for the Diagnosis of Chronic Non-bacterial Osteitis From a Cohort of 41 Patients. *Arthritis & Rheumatology [Internet]*. 2014;66. Disponible en: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:73224065>
35. Wobma H, Jaramillo D, Imundo L. When Local Bone Pain Is Just the Tip of the Iceberg—A Case Report of Three Patients With Chronic Multifocal Recurrent Osteomyelitis and Some Red Flags to Help Make the Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;Volume 7-2019. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00407>

36. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. agosto de 2023;15(8):e43118. <https://doi.org/10.7759/cureus.43118> PubMed PMID: 37692753; PubMed Central PMCID: PMC10483435.
37. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(8):1455-62. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141026>
38. Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H, et al. Whole-body MRI in patients with Non-bacterial Osteitis: Radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol*. junio de 2017;27(6):2391-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4586-x> PubMed PMID: 27663226.
39. von Kalle T, Heim N, Hospach T, et al. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofo*. julio de 2013;185(7):655-61. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335283> PubMed PMID: 23696017.
40. d'Angelo P, de Horatio LT, Toma P, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis — clinical and magnetic resonance imaging features. *Pediatric Radiology*. 1 de febrero de 2021;51(2):282-8. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04827-6>
41. Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, et al. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clinical Radiology*. 1 de septiembre de 2019;74(9):737.e3-737.e15. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.021>
42. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol*. julio de 2017;44(7):1058-65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161255> PubMed PMID: 28461645.
43. Lassoued Ferjani H, Makhlof Y, Maatallah K, et al. Management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review and update on the treatment protocol. *Expert Opin Biol Ther*. junio de 2022;22(6):781-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2078161> PubMed PMID: 35574685.
44. Petukhova VV, Maletin AS, Mushkin AY, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis - diagnostics, treatment and what remains in the shadows: A literature review. *World J Orthop*. 18 de octubre de 2025;16(10):109095. <https://doi.org/10.5312/wjo.v16.i10.109095> PubMed PMID: 41181034; PubMed Central PMCID: PMC12576743.
45. Yue T, Yu C, Yan Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis based on cluster analysis: a 6-year cohort study. *Ital J Pediatr*. 20 de agosto de 2025;51(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02091-8> PubMed PMID: 40830883; PubMed Central PMCID: PMC12366167.
46. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. diciembre de 2017;15(6):542-54. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0405-9> PubMed PMID: 29080202; PubMed Central PMCID: PMC5705736.
47. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 19 de junio de 2015;13:25. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0023-y> PubMed PMID: 26088861; PubMed Central PMCID: PMC4473828.
48. Chighizola CB, Di Taranto R, Amati A, et al. Vertebral fractures and bone health in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis at disease onset: insights from the monocentric CAMELOT cohort. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2025;17:1759720X251375183. <https://doi.org/10.1177/1759720X251375183> PubMed PMID: 41113089; PubMed Central PMCID: PMC12534819.
49. Bouchalova K, Pytelova Z. Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with a focus on pamidronate therapy. *Biomedical papers*. 2024;168(3):191-9. <https://doi.org/10.5507/bp.2024.007>
50. Ashari KA, Mousavi M, Sharabian FT, et al. Diagnostic and therapeutic insights from a cohort of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) patients. *BMC Rheumatology*. 1 de julio de 2025;9(1):70. <https://doi.org/10.1186/s41927-025-00537-4>
51. Başaran Ö, Yıldız AE, Bilginer Y, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: current perspectives in pediatric practice. *The Turkish Journal of Pediatrics*. Febrero de 2026;68(1):1-17. <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2026.7367>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

IA en reumatología: Aplicaciones clínicas actuales y consideraciones prácticas

María Chacón Vera,¹ Analía Hidalgo-Esparza,¹ María de los Ángeles Fernández-Manrique,¹ Ivana Garrido Bustos,² Melissa Flores Cedeño,¹ Giorgio Sánchez Figueroa,¹ Daniella Vargas-Morales¹

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

²Charité – Universitätsmedizin. Berlin, Alemania.

AI in rheumatology: current clinical applications and practical considerations

PALABRAS CLAVE

Inteligencia artificial, aprendizaje automático, IA, Reumatología, Enfermedades reumatológicas

KEYWORDS

Artificial intelligence, Machine learning, AI, Rheumatology, Rheumatological diseases

CORRESPONDENCIA

María Gracia Chacón Vera
mgchaconmd@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 10/03/2026

Fecha de aceptación: 31/03/2026

RESUMEN

Introducción: La inteligencia artificial (IA) es definida como la capacidad de máquinas para simular la inteligencia humana. En la reumatología, la IA brinda la oportunidad de optimizar las decisiones clínicas y la posibilidad de brindar un servicio personalizado.

Metodología: Se realizó una revisión en Google Scholar, Scopus y PubMed, abarcando 60 publicaciones desde 2007 hasta marzo de 2026, que fueron revisadas por al menos 2 de los investigadores. Se incluyeron estudios que analizan el uso de IA en reumatología para el diagnóstico por imágenes, la selección terapéutica y la evolución de la enfermedad. Las palabras de búsqueda incluyeron "reumatología", "IA", "inteligencia artificial", "enfermedades reumatológicas" y "aprendizaje automático".

Resultados: En el campo de la imagenología, los modelos de aprendizaje profundo han logrado detectar y cuantificar hallazgos inflamatorios y estructurales en radiografía, ultrasonido y resonancia magnética. También han sido útiles para la estratificación de riesgo y el pronóstico mediante el análisis de datos clínicos, serológicos y multiómicos, identificando la probabilidad de progresión o exacerbaciones. También ha demostrado potencial para la selección terapéutica, al predecir la respuesta a biológicos mediante el análisis integrado de biomarcadores y variables clínicas. Sin embargo, existen limitaciones, tanto por los sesgos de los modelos como por las consideraciones éticas.

Conclusión: La IA puede ayudar a mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la elección de los tratamientos en reumatología. Sin embargo, para garantizar su implementación segura, ética y clínicamente efectiva, se necesitan estudios a mayor escala y marcos regulatorios claros.

ABSTRACT

Introduction: Artificial intelligence (AI) is defined as the capacity of machines to simulate human intelligence. In rheumatology, AI provides an opportunity to optimize clinical decisions and offer a more personalized service.

Methods: A review was carried out using Google Scholar, Scopus and Pubmed, including 60 publications from 2007 to March 2026 that were reviewed by at least two of the authors. Studies that analyze the use of AI in rheumatology for diagnostic imaging, therapeutic selection, and disease progression were included. Search terms included: “rheumatology”, “AI”, “artificial intelligence”, “rheumatologic diseases” and “machine learning”.

Results: In the field of imaging, deep learning models have managed to detect and quantify inflammatory and structural findings in radiography, ultrasound, and magnetic resonance. They have also been useful for risk stratification and prognosis through the analysis of clinical data, serologic and multiomic, by identifying the probability of disease progression or flares. They have shown promise for therapeutic selection by predicting the response to biologics through the integrated analysis of biomarkers and clinical variables. Nonetheless, there are limitations attributed not only to the bias of the models, but also to the compromise of ethical principles.

Conclusion: AI can improve diagnosis, prognosis and treatment selection in rheumatology. However, to guarantee a safe, ethical and clinically effective implementation, studies with clear safety regulations are needed on a larger scale.

INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) se define como la simulación por parte de ordenadores o máquinas del comportamiento inteligente y el pensamiento crítico, com-

parable al de los humanos.^{1,2} Fue descrita por primera vez en 1956 por John McCarthy como la creación de máquinas inteligentes.³ En cambio, el aprendizaje automático (AA), también conocido como machine learning en inglés (ML), es el proceso a través del cual los algoritmos analizan datos, identifican patrones y predicen resultados en base a los patrones detectados. A pesar de que el AA es la forma principal en la que se utiliza la IA, no son lo mismo. De igual manera, es importante definir que el aprendizaje profundo o deep learning (DL, por sus siglas en inglés) también es distinto; es una técnica de AA que utiliza las redes neuronales artificiales para procesar información y detecta características de la misma para poder clasificarla.⁴

A nivel mundial, los sistemas de salud enfrentan grandes desafíos, incluyendo el aumento de los costos sanitarios y la incidencia de enfermedades crónicas que dificultan la capacidad de satisfacer la creciente demanda de acceso y disponibilidad de la atención médica.⁵ Múltiples estudios han demostrado que la integración de la IA en el área de la salud ha incrementado la sensibilidad diagnóstica al reducir el tiempo de inicio en la toma de decisiones terapéuticas, disminuir la carga de trabajo a partir de la automatización de tareas administrativas y proporcionar recomendaciones basadas en evidencia en tiempo real.^{4,6}

En los últimos años, ha surgido como una herramienta capaz de crear modelos predictivos a partir de bases de datos clínicos, de laboratorio o estudios de imágenes, mejorando el diagnóstico, la precisión de la atención y descubriendo biomarcadores y perfiles genéticos.^{2,7} Esto se vuelve sumamente importante, ya que las enfermedades reumatológicas son altamente heterogéneas, por lo que el diagnóstico oportuno es fundamental. Una identificación tardía puede provocar daños severos e irreversibles, menor calidad de vida y aumento de los costos de atención médica.^{2,8} Además del diagnóstico, la IA está siendo desarrollada para realizar modelos de predicción de la progresión de la enfermedad, brotes y la respuesta terapéutica.⁹

Sin embargo, a pesar de que estos sistemas combinan las probabilidades de diagnóstico de una forma más precisa y personalizada, no sustituyen el juicio del especialista al persistir múltiples limitaciones. Estudios han demostrado que los reumatólogos califican el análisis de la IA como significativamente inferior en precisión y calidad.¹⁰ Además de existir múltiples consideraciones éticas, como la protección de datos y la falta de sistemas regulatorios.¹¹

El objetivo de este artículo es revisar las aplicaciones actuales de la IA en reumatología, con especial énfasis en su uso en imagenología, pronóstico, estratificación del riesgo y selección terapéutica, así como analizar sus limitaciones para su implementación en la práctica.

METODOLOGÍA

En esta revisión, se realizó un análisis de la evidencia disponible sobre el uso de la IA en reumatología, con el propósito de sintetizar su aplicación en imagenología, predicción de progresión de la enfermedad, estratificación de riesgo, selección terapéutica y sus principales limitaciones. La búsqueda se realizó en Google Scholar, PubMed/MEDLINE y Scopus, incluyendo artículos publicados entre 2007 y marzo de 2026. "Reumatología", "AI", "inteligencia artificial", "enfermedades reumatológicas" y "aprendizaje automático" fueron algunos de los términos que se utilizaron para la búsqueda. Además, se seleccionaron artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas que abordan la aplicación de la IA en reumatología o en áreas de la salud relevantes. Se excluyeron estudios que no tenían relevancia con el tema o se limitaban a métodos teóricos no validados. Finalmente, se analizaron 60 artículos en la sección de resultados. Los artículos seleccionados fueron revisados por al menos dos de los investigadores y sus notas fueron comparadas temáticamente.

RESULTADOS

Aplicaciones de la IA en imagenología reumatológica
El desarrollo de las técnicas de imagen transformó el diagnóstico y el manejo de las enfermedades reumatológicas, permitiendo caracterizar con mayor precisión las enfermedades, monitorear su actividad y evaluar la respuesta terapéutica.¹² La aparición de los rayos X (RX) en 1895, seguida por el ultrasonido (US) en 1941 y la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) en 1978, representó un cambio en el paradigma de esta especialidad.¹³ La IA se perfila como la siguiente frontera en la evolución de la imagenología aplicada a la reumatología.¹⁴

El reconocimiento de patrones visuales complejos a través de redes neuronales convolucionales es la base fundamental de los modelos de IA aplicados a imagenología médica.⁹ La radiómica permite analizar caracte-

terísticas de las imágenes médicas como la forma, textura, densidad y las relaciones espaciales, facilitando la identificación de patrones no evidentes en la evaluación visual convencional.¹⁴

La radiografía convencional forma parte del diagnóstico y evaluación de condiciones reumáticas crónicas. De acuerdo con la revisión realizada por Xu et al., los modelos de IA han permitido automatizar la cuantificación del estrechamiento del espacio articular y detectar las erosiones óseas; esto permite la evaluación indirecta de la pérdida del cartílago, el cual no es directamente visible en RX simple.¹⁴ En espondiloartritis axial (EspAax), modelos aplicados a radiografías pélvicas demostraron ser capaces de identificar la sacroileítis con alta precisión. En particular, un modelo entrenado con un enfoque anatómico alcanzó un área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de hasta 0.957 y se asoció con un mayor riesgo de progresión radiográfica a dos años (OR 2.16, 95% IC 1.19, 3.86),¹⁵ lo cual sugiere su utilidad, tanto en el diagnóstico como en la predicción de la progresión. Asimismo, la IA ha mostrado potencial para automatizar sistemas de puntuación radiográfica, como el score Sharp-van der Heijde en artritis reumatoidea (AR), pero al momento los resultados son variables, con ciertos autores considerando que no se está utilizando al máximo esta tecnología.¹⁶

Modelos de IA aplicados a MRI han demostrado alta sensibilidad, especificidad y precisión para la detección y cuantificación de hallazgos como degeneración del cartílago en osteoartritis (OA), diferenciación de miopatías y detección de vasculopatía y fibrosis en esclerosis sistémica (SSc), según reportan Adams et al.¹⁷ Técnicas basadas en AA han permitido cuantificar procesos inflamatorios como la sinovitis, mediante el análisis de MRI con contraste. Métodos de segmentación lograron identificar tejido inflamatorio en articulaciones de la mano con una sensibilidad de hasta el 97.7%, permitiendo estimar la extensión de la inflamación.¹⁸⁻¹⁹ De manera similar, algoritmos de deep learning, como redes neuronales convolucionales, han mostrado utilidad en la detección de cartílago de rodilla.²⁰ Estos avances han permitido el desarrollo de sistemas automatizados de detección de lesiones cartilaginosas con una gran concordancia intraobservador,²¹ lo que respalda su potencial como una herramienta capaz de ofrecer evaluaciones reproducibles y estandarizadas en la detección de fisuras, degeneración, ablandamiento y lesiones agudas del cartílago.²⁰⁻²¹

El ultrasonido, también conocido como ecografía, es una modalidad de imagen libre de radiación, no invasiva y de bajo costo que se considera crucial en reumatología, pero que presenta variabilidad en la toma de imágenes y su interpretación.²² La IA ha demostrado potencial para detectar la inflamación articular temprana.⁵ En un estudio en pacientes con hemofilia, un modelo aplicado al ultrasonido articular mostró un buen rendimiento para detectar hemartrosis (AUC 0.87–0.91) y sinovitis (AUC 0.90–0.97).²³ La replicación de este estudio en cohortes con enfermedades reumatológicas permitiría analizar su desempeño clínico. Adicionalmente, un estudio reciente evaluó el sistema robótico ARTHUR V.2.0 junto con el modelo de IA DIANA V.2.0 en pacientes con AR, mostrando una tasa de escaneo correcto del 85.5% y una alta concordancia con el análisis de reumatólogos expertos en Doppler e hipertrofia sinovial.²⁴ En conjunto, estos avances sugieren que la integración de la IA podría estandarizar la ecografía, optimizar el tiempo de análisis y disminuir la carga de trabajo del médico.

Pronóstico y estratificación de riesgo

Los modelos de IA han demostrado la capacidad de optimizar la predicción pronóstica y la estratificación del riesgo en patologías reumatológicas a través de modelos de AA mediante el procesamiento del lenguaje natural (PLN), lo que facilita la toma de decisiones clínicas.²⁵

Wang et al., desarrollaron un modelo híbrido de AA para agilizar la transición de pacientes de la atención primaria a la secundaria en el Reino Unido.²⁶ Las derivaciones en esta región suelen ser tediosas y muchas veces inexactas, retrasando el diagnóstico oportuno, contribuyendo a la progresión de la enfermedad. El modelo desarrollado analizó las derivaciones y logró distinguir entre pacientes con enfermedades no inflamatorias y aquellos con sospecha de artritis inflamatoria en el momento de la derivación.²⁶ En pruebas realizadas en entornos reales, el modelo demostró una alta exactitud diagnóstica (82%) y una precisión y AUC de alrededor de 0.80–0.90.²⁶ En comparación con el procedimiento estándar, mejoró la exactitud de las derivaciones y redujo la carga de trabajo.²⁶ Esto representa una aplicación útil de la IA para simplificar y agilizar la toma de decisiones en el triaje del área de emergencias.

Otra posible aplicación del AA es la creación de biomarcadores digitales derivados de registros médicos electrónicos, dispositivos portátiles y resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés), los cuales

podrían detectar el riesgo de desarrollo de enfermedades a través de modelos matemáticos computarizados sin instrucción directa.²⁵ Por ejemplo, en un análisis transcriptómico integral, investigadores utilizaron grandes conjuntos de datos de expresión génica de sangre y tejido sinovial para identificar biomarcadores moleculares asociados con la AR. Al aplicar una rigurosa selección basada en AA, el estudio identificó un panel de biomarcadores de AR ("Score de AR") compuesto por 13 genes que permitieron diferenciar a los pacientes con AR de los controles sanos y aquellos con osteoartritis, correlacionándose con medidas clínicas establecidas de actividad de la enfermedad, como el Disease Activity Score 28 (DAS28, por sus siglas en inglés), lo que respalda su papel en el monitoreo de progresión de la enfermedad.²⁷

Asimismo, enfoques de aprendizaje profundo aplicados a grandes bases de datos clínicos han logrado identificar subtipos patológicos con trayectorias de evolución distintas. Maarseveen et al. desarrollaron el marco Joint Involvement Patterns (JIP), basado en un análisis multimodal de historias clínicas electrónicas en cohortes de AR temprana, identificando cuatro patrones de compromiso articular asociados con perfiles pronósticos distintos.²⁸ De igual manera, otro estudio aplicó un modelo semisupervisado a datos longitudinales del registro European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) en pacientes con SSc, identificando subgrupos con distinto riesgo de compromiso pulmonar y cardíaco.²⁹

Otro avance representativo para la atención reumatológica con IA es la creación de sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas (SADC), que permiten una estratificación de riesgo dinámica, no solo basada en algoritmos estáticos o alertas sobre normativas o interacciones farmacológicas. Los SADC basados en IA utilizan grandes conjuntos de datos y generan predicciones de progresión de la enfermedad, remisión y exacerbaciones de manera personalizada.³⁰

Los modelos de AA pueden identificar pacientes con mayor riesgo de progresión y exacerbaciones de AR mediante el uso de variables demográficas y de laboratorio incluidas en la historia clínica electrónica de los pacientes, como nivel de proteína C reactiva (PCR), antipéptido cíclico citrulinado positivo (anti-CCP), hallazgos radiográficos y duración de la enfermedad.³¹ Esta técnica detecta cambios inflamatorios previos a la manifestación clínica evidente al combinarse con datos de PRO y dispositivos portátiles. A medida que se reco-

lecta mayor información, los modelos actualizan las predicciones y permiten ajustes terapéuticos apropiados y la estratificación de riesgo a largo plazo.

Una de las comorbilidades más significativas en pacientes reumatológicos es la enfermedad cardiovascular (ECV), cuyo riesgo suele subestimarse con las calculadoras tradicionales.³² La IA representa una novedosa estrategia para la estratificación de riesgo. Se han desarrollado modelos de AA que generan algoritmos para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con AR, en base a parámetros clínicos y de laboratorio asociados a ECV, como lípidos y marcadores inflamatorios.³³ El AA se destaca en la investigación actual como predictor importante de eventos cardiovasculares adversos, en comparación con las puntuaciones de riesgo tradicionales. Los modelos de AA utilizados para el diagnóstico por imágenes permiten clasificar a los pacientes en riesgo de ECV bajo, intermedio y alto (AUC >0.90), lo que facilita la creación de estrategias preventivas personalizadas.³⁴

Inteligencia artificial en la selección terapéutica

Dado que la respuesta a la terapia con biológicos (bDMARDs/tsDMARDs) es variada, se ha propuesto el uso de la IA para guiar la selección terapéutica. Se han diseñado numerosos modelos predictivos que combinan variables clínicas como tratamiento previo, actividad de la enfermedad, marcadores inflamatorios como PCR y datos inmunológicos y multiómicos, pero la diversidad de respuesta y calidad de validación han limitado su uso en la práctica clínica.³⁵⁻⁴⁰

Se ha demostrado que los modelos basados en datos recabados durante la consulta médica pueden predecir la respuesta a un fármaco con un rendimiento moderado-alto, incluso identificando la diferencia de respuesta entre fármacos de la misma clase.³⁷ Por ejemplo, en sujetos tratados con inhibidores monoclonales del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), ha mejorado la respuesta terapéutica al comparar su rendimiento frente al de etanercept.³⁷

Valdivieso et al., desarrollaron un modelo que incorporó el perfil de citoquinas (IL-2, IL-4, PCR, DAS-VSG e IL-6) pre y post-tratamiento para determinar la respuesta a los fármacos anti-TNF con una AUC-ROC de 0.80-0.89.⁴⁰ Con estos resultados, se estima que, una vez que se replique el modelo con una cohorte más amplia y se obtengan resultados similares, podría incorporarse para discriminar a los pacientes en remisión y no en remisión que utilizan estos medicamentos.

Un modelo basado en el algoritmo Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO), que se desarrolló a partir de datos clínicos de 775 pacientes con AR, identificó el DAS28 basal, la positividad para anti-CCP y el puntaje del Health Assessment Questionnaire (HAQ) como posibles predictores de respuesta al metotrexato.^{35,41} Obtuvo un rendimiento moderado, con un AUC de 0.79, que le permitió estimar la probabilidad de respuesta terapéutica a 24 semanas.⁴¹ El uso de esta tecnología podría permitir adaptar la terapia según la probabilidad de respuesta, mejorando el manejo de los pacientes con AR.

Desde el punto de vista clínico, uno de los temas más relevantes para que estos modelos puedan emplearse de manera real en la práctica diaria es su interpretabilidad. Estudios recientes han identificado las variables que pesan más en la predicción de remisión o respuesta con biológicos. De forma consistente, se destacan factores como la duración de la enfermedad, edad, marcadores inflamatorios y serología, con patrones que pueden variar de acuerdo al fármaco seleccionado a evaluar.⁴² Por ello, se indica que la respuesta terapéutica no es dependiente de un perfil universal, sino de conexiones clínicas que podrían diferir entre diferentes biológicos.⁴²

Asimismo, algoritmos con AA clásico (random forest, SVM, XGBoost/AdaBoost) han mostrado capacidad para anticipar la respuesta a 6 o 12 meses, especialmente cuando se crean con mecanismos metodológicos meticolosos.⁴³ En comparación con modelos estadísticos tradicionales, en AR y espondilitis anquilosante (EA), se ha podido capturar mejor las relaciones no lineales entre predictores clínicos y desenlaces.⁴⁴ Siendo esto primordial, ya que en enfermedades heterogéneas como las reumatológicas, simplificar en exceso la conexión entre predictores puede limitar el uso clínico de los modelos.⁴⁴

Por otro lado, dentro de la reumatología de precisión, los enfoques multiómicos representan una de las áreas con mayor potencial, siendo su principal fortaleza aproximarse a mecanismos biológicos subyacentes, y no restringirse sólo a correlacionar variables clínicas.³⁹ En AR, se han reportado modelos basados en firmas de expresión génica/metilación con exactitudes en el rango aproximado de 79-86% para predecir respuesta a adalimumab o etanercept, incluyendo validación en cohortes de seguimiento.³⁸ De la misma manera, estudios recientes han utilizado ARN y plataformas como NanoString para aumentar la habilidad predictiva para distintos bio-

lógicos (etanercept, tocilizumab y rituximab).⁴⁵ En la misma dirección, trabajos que integran multiómica y AA apuntan a utilidad para predicción temprana de respuesta clínica a los anti-TNF.³⁹ Desde una perspectiva teórica, esto implica un avance relevante, ya que aproxima la predicción terapéutica a una medicina menos empírica y más mecánica.

Los estudios demuestran que la IA podría reducir la exposición innecesaria a terapias ineficaces y promover una elección más informada del medicamento biológico, según el perfil del paciente. Aun así, persisten limitaciones como los sesgos de datos incompletos, definiciones heterogéneas de respuesta, riesgo de sobreajuste y la falta de validaciones prospectivas que indiquen un beneficio clínico tangible.^{36,46} Los costos, la estandarización preanalítica y la limitada disponibilidad de estas tecnologías fuera de centros especializados también siguen siendo barreras relevantes. Es decir, existe una variación importante entre destacar la utilidad en estudios controlados y conseguir la aplicación cotidiana en sistemas de salud variados.⁴⁵ Por ello, se enfatiza la necesidad de obtener una validación externa multicéntrica y estudios que midan la utilidad real de estos modelos.^{35-36,46}

Limitaciones y desafíos

Aunque el uso de la IA en reumatología es prometedor, es importante considerar varias limitaciones que restringen su integración en la práctica clínica diaria. En primer lugar, los algoritmos de AA pueden presentar sesgos si se entrenan con datos provenientes de poblaciones poco representativas de la diversidad poblacional real, lo que compromete su validación externa.^{29,32} Asimismo, el sobreajuste del modelo a conjuntos de datos pequeños, con limitada variabilidad o entrenados en base a datos de poblaciones demográficas específicas, también puede representar una pérdida de la capacidad de generalización.²⁴ Incluso variaciones en los protocolos de adquisición de imágenes o factores clínicos como el grado de severidad de la enfermedad reumatólica pueden afectar la reproducibilidad de los resultados. Es por esto que se recomienda utilizar bases de datos amplias, representativas y multicéntricas.^{16,47} Es necesario mencionar que el AA no siempre reemplaza los algoritmos tradicionales precisos basados en reglas matemáticas o geométricas cuando la tarea requiere mediciones cuantitativas exactas, como el tamaño de estructuras anatómicas en estudios de imagen.⁴⁸⁻⁴⁹

Los modelos de AA suelen ser difíciles de interpretar, ya que, aunque un modelo genere una predicción pre-

cisa, la opacidad de sus procesos internos impide determinar con claridad la ponderación de las variables que influyen en su decisión (fenómeno denominado “caja negra”).¹⁸ Esto plantea desafíos éticos y legales en el contexto clínico, puesto que los médicos deben ser capaces de justificar sus decisiones diagnósticas o terapéuticas con claridad.

Aunque la IA ofrece herramientas de apoyo útiles en la toma de decisiones, no debe reemplazar el juicio clínico final en el manejo de enfermedades reumáticas.⁵⁰⁻⁵¹ En un estudio de Vaccaro et al., se evaluó la combinación de la mente humana con la IA para mejorar el desempeño, en comparación con cada agente por separado. Se demostró que, si bien el sistema colaborativo humano-IA es superior al rendimiento del humano por sí solo, este no logra superar al mejor de sus componentes por separado, ya sea humano o IA. Los beneficios del sistema se observan principalmente en contextos en los que la mente humana posee competencias comparables o superiores a la IA, lo que suele ocurrir en tareas creativas.⁵² Esto sugiere que la combinación humano-IA no genera una sinergia automática y que la eficacia de la IA no depende únicamente de su capacidad técnica, sino de la interacción con la misma y la asignación adecuada de funciones que permita aprovechar de manera complementaria las fortalezas de humanos y AA.

En una encuesta dirigida a especialistas en formación de reumatología en Estados Unidos, el 84.5% de los participantes rechazó la idea de que la IA pueda reemplazar a los reumatólogos, lo que resalta el uso de la IA como herramienta complementaria, más que sustitutiva en la práctica clínica.⁵³ El estudio de Ye et al., demostró que los reumatólogos que implementaron la IA en su práctica clínica diaria consideran a las respuestas de los modelos de lenguaje como significativamente inferiores a las respuestas generadas por los médicos en cuanto a precisión clínica, a pesar de que los pacientes reumatológicos no identificaron diferencias en términos de claridad.¹⁰ Si bien modelos como ChatGPT-4 pueden generar respuestas más empáticas y comprensibles para los pacientes, estos carecen de conocimiento basado en evidencia médica, y su desempeño es inferior al de las guías del American College of Rheumatology (ACR).^{10,52,54} Esto destaca la necesidad de supervisión clínica para su uso.

Estas limitaciones resaltan la necesidad de abordar cuidadosamente los desafíos metodológicos, técnicos y éticos asociados con la implementación de IA en reumatología.

Consideraciones éticas

La integración de la IA en medicina plantea importantes consideraciones éticas. Según Gorelik et al., los principios básicos de la bioética, es decir, no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía, deberían ser la base para el uso de estas tecnologías.⁵⁵ No obstante, estos principios se consideran muy generales y es fundamental realizar un consenso sobre cómo implementarlos y tener una base de la cual guiarse.

Estudios consideran necesario garantizar la protección de la información personal mediante sistemas de regulación similares al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) en la Unión Europea o la Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA) en Estados Unidos.⁵⁶ Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado guías para promover un uso responsable de la IA, reconociendo que debe acompañarse de mecanismos de supervisión.⁵⁷ Específicamente en las enfermedades reumatológicas, al tener una menor prevalencia, las bases de datos utilizadas para entrenar estos modelos provienen de múltiples centros u hospitales, lo que incrementa el riesgo de vulneración de la privacidad.⁵⁸

Otro desafío importante se relaciona con la atribución de responsabilidad en la toma de decisiones asistidas por IA. Como describen Hou et al., el uso de esta tecnología puede generar ambigüedad cuando ocurren efectos adversos o nocivos.⁵⁹ Dado que las regulaciones actuales carecen de definiciones claras, los médicos pueden enfrentar incertidumbre y riesgos legales al incorporar estos modelos en su práctica clínica, limitando el uso de las mismas.¹¹

Por ello, para que la IA continúe su evolución, es necesario que se desarrollen lineamientos legales sólidos que guíen su implementación en el ámbito de la salud. Se deberían analizar cuestiones como el consentimiento informado, la privacidad de datos y la protección de la autonomía del paciente.⁶⁰

CONCLUSIÓN

La IA tiene el potencial de transformar la reumatología. En patologías como OA, AR y EspAax, ha logrado optimizar el diagnóstico y reconocer patrones en diferentes modalidades de imágenes (RX, US y MRI). A partir de esto, los modelos han sido entrenados para pre-

decir la actividad inflamatoria en pacientes reumatológicos. Además, su utilización en el pronóstico y la estratificación del riesgo ha permitido la identificación de pacientes que tienen más posibilidades de sufrir exacerbaciones o progresiones. Incluso, un modelo fue capaz de reconocer que pacientes con SSc tenían mayor riesgo de progresar a un compromiso pulmonar o cardíaco. En el ámbito terapéutico, los modelos predictivos han demostrado eficacia para calcular la respuesta a diferentes tratamientos, especialmente en AR. Las implicaciones de estos hallazgos son impresionantes, posibilitando estrategias de seguimiento más personalizadas en un futuro.

Sin embargo, a pesar de estos avances, existen numerosas limitaciones. El peligro de sesgos que surgen de bases no muy representativas, la escasa capacidad de generalización en poblaciones concretas y la débil interpretabilidad de algunos algoritmos limitan la implementación de estos servicios por parte de hospitales. Adicionalmente, la falta de un consenso internacional para regular el uso de IA en el campo de la salud, más no solo en la reumatología, es una limitante que detiene a muchos médicos de usarla.

En un futuro, la IA podría crear una reumatología más exacta y adaptada a cada paciente. No obstante, es necesario realizar más investigaciones, con estudios más amplios y marcos regulatorios bien definidos, para asegurar que su empleo sea seguro, ético y clínicamente eficaz.

REFERENCIAS

1. Xu Y, Liu X, Cao X, Huang C, Liu E, Qian S, et al. Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *Innovation (Camb)*. 2021 Oct 28;2(4):100179. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100179>. PubMed PMID: 34877560; PubMed Central PMCID: PMC8633405.
2. Galozzi P, Bindoli S, Doria A. Applications of artificial intelligence in laboratory medicine for autoimmune rheumatic diseases. *Clin Chim Acta*. 2023;543:117388. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117388>
3. Malik P, Pathania M, Rathaur V, Amisha. Overview of artificial intelligence in medicine. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019 Jul;8(7):2328–31. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19

4. Aung YYM, Wong DCS, Ting DSW. The promise of artificial intelligence: a review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. *British Medical Bulletin*. 2021 Aug 17;139(1):4–15. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldab016>
5. Al Kuwaiti A, Nazer K, Al-Reedy A, Al-Shehri S, Al-Muhanna A, Subbarayalu AV, et al. A Review of the Role of Artificial Intelligence in Healthcare. *J Pers Med*. 2023 Jun 5;13(6):951. <https://doi.org/10.3390/jpm13060951>. PubMed PMID: 37373940; PubMed Central PMCID: PMC10301994.
6. Vlad SC, Andronescu D, Balanescu A. The role of artificial intelligence in the diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(4):689. <https://doi.org/10.3390/medicina61040689>
7. Bai Y, Guo Y, Sun J, et al. Improved diagnosis of rheumatoid arthritis using an artificial neural network. *Sci Rep*. 2022;12:13750. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13750-9>
8. Watts RA. How to investigate multisystem disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Dec;28(6):831–43. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.011>. PubMed PMID: 26096088.
9. Aldhuaina K, Alrashidi S, Aljasser F. Artificial intelligence in rheumatology: current applications and future directions. *Cureus*. 2025;17(1):e99108. <https://doi.org/10.7759/cureus.99108>
10. Ye C, Zweck E, Ma Z, Smith J, Katz S. Doctor Versus Artificial Intelligence: Patient and Physician Evaluation of Large Language Model Responses to Rheumatology Patient Questions in a Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Mar;76(3):479–84. <https://doi.org/10.1002/art.42737>. PubMed PMID: 37902018.
11. Holzner D, Apfelbacher T, Rödle W, Schüttler C, Prokosch HU, Mikolajczyk R, et al. Attitudes and Acceptance Towards Artificial Intelligence in Medical Care. *Stud Health Technol Inform*. 2022 May 25;294:68–72. <https://doi.org/10.3233/SHTI220398>. PubMed PMID: 35612018.
12. Tins BJ, Butler R. Imaging in rheumatology: reconciling radiology and rheumatology. *Insights Imaging*. 2013 Oct 15;4(6):799–810. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0293-1> PubMed PMID: 24127271; PubMed Central PMCID: PMC3846932.
13. Shi Y, Liu Z. Evolution from Medical Imaging to Visualized Medicine. In: Liu Z, editor. *Visualized Medicine: Emerging Techniques and Developing Frontiers* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2023 [cited 2026 Mar 9]. p. 1–13. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9902-3_1
14. Xu L, Bressemer K, Adams L, Poddubnyy D, Proft F. AI for imaging evaluation in rheumatology: applications of radiomics and computer vision—current status, future prospects and potential challenges. *Rheumatology advances in practice* [Internet]. 2025;9(2):rkae147. <https://doi.org/10.1093/rap/rkae147>
15. Dorfner FJ, Vahldiek JL, Donle L, Zhukov A, Xu L, Hüntze H, et al. Anatomy-centred deep learning improves generalisability and progression prediction in radiographic sacroiliitis detection. *RMD Open*. 2024 Dec 23;10(4):e004628. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004628>. PubMed PMID: 39719299; PubMed Central PMCID: PMC11751840.
16. Bird A, Oakden-Rayner L, McMaster C, Smith LA, Zeng M, Wechalekar MD, et al. Artificial intelligence and the future of radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a viewpoint. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:268. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02972-x>. PubMed PMID: 36510330; PubMed Central PMCID: PMC9743640.
17. Adams LC, Bressemer KK, Ziegeler K, Vahldiek JL, Poddubnyy D. Artificial intelligence to analyze magnetic resonance imaging in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2024 May 1;91(3):105651–1. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105651>
18. Stoel B. Use of artificial intelligence in imaging in rheumatology – current status and future perspectives. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1):e001063. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001063>
19. Tripoliti EE, Fotiadis DI, Argyropoulou M. Automated segmentation and quantification of inflammatory tissue of the hand in rheumatoid arthritis patients using magnetic resonance imaging data. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2007 Jun 1;40(2):65–85. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2007.02.003>
20. Prasoon A, Petersen K, Igel C, Lauze F, Dam E, Nielsen M. Deep feature learning for knee cartilage segmentation using a triplanar convolutional neural network. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2013;16(Pt 2):246–53. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40763-5_31. PubMed PMID: 24579147.

21. Liu F, Zhou Z, Samsonov A, Blankenbaker D, Larison W, Kanarek A, et al. Deep Learning Approach for Evaluating Knee MR Images: Achieving High Diagnostic Performance for Cartilage Lesion Detection. *Radiology*. 2018 Oct;289(1):160–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172986>. PubMed PMID: 30063195; PubMed Central PMCID: PMC6166867.
22. Filippou G, Pellegrino ME, Sorce A, Sirotti S, Ferrito M, Gitto S, et al. Updates in Ultrasound in Rheumatology. *Radiologic Clinics of North America*. 2024 Sep 1;Imaging in Rheumatology62(5):809–20. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.02.012>
23. Nagao A, Inagaki Y, Nogami K, Yamasaki N, Iwasaki F, Liu Y, et al. Artificial intelligence–assisted ultrasound imaging in hemophilia: research, development, and evaluation of hemarthrosis and synovitis detection. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 May 9;8(4):102439. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102439>. PubMed PMID: 38993620; PubMed Central PMCID: PMC11238186.
24. Frederiksen BA, Hammer HB, Terslev L, Ammitzbøll-Danielsen M, Savarimuthu TR, Weber ABH, et al. Automated ultrasound system ARTHUR V.2.0 with AI analysis DIANA V.2.0 matches expert rheumatologist in hand joint assessment of rheumatoid arthritis patients. *RMD Open*. 2025 Aug 5;11(3):e005805. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-005805>. PubMed PMID: 40764087; PubMed Central PMCID: PMC12336591.
25. Dubey S, Chan A, Adebajo AO, Walker D, Bukhari M. Artificial intelligence and machine learning in rheumatology. *Rheumatology*. 2024 Feb 6;63(8). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae092>
26. Wang B, Li W, Bradlow A, Bazuaye E, Chan ATY. Improving triaging from primary care into secondary care using heterogeneous data-driven hybrid machine learning. *Decision Support Systems*. 2022 Nov;166:113899. <https://doi.org/10.1016/j.dss.2022.113899>
27. Rychkov D, Neely J, Oskotsky T, et al. Cross-Tissue Transcriptomic Analysis Leveraging Machine Learning Approaches Identifies New Biomarkers for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2021 Jun 8;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638066>
28. Maarseveen TD, Maurits MP, Coletto LA, Perniola S, Böhringer S, Steinz N, et al. Location and amount of joint involvement differentiates rheumatoid arthritis into different clinical subsets. *NPJ Digit Med*. 2025 Oct 23;8:623. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01997-1>. PubMed PMID: 41131344; PubMed Central PMCID: PMC12550013.
29. Trotter C, Schürch M, Allam A, Petelytska L, Castellví I, Bečvář R, et al. Deep hierarchical subtyping of multi-organ systemic sclerosis trajectories – a EUSTAR study. *npj Digit Med*. 2025 Sep 1;8(1):563. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01962-y>
30. Hügler T, Kalweit M. Künstliche Intelligenz-unterstützte Behandlung in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2021 Oct 7;80(10):914–27. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01096-y>
31. Vodencarevic A, Tascilar K, Hartmann F, et al. Advanced machine learning for predicting individual risk of flares in rheumatoid arthritis patients tapering biologic drugs. *Arthritis Research & Therapy*. 2021 Feb 27;23(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02439-5>
32. Shah FH, Agrawal S, Tated RC, Maheta D, Naqvi S. Novel Biomarkers and Advanced Imaging in Cardiovascular Risk Stratification for Rheumatic Diseases. *Cureus*. 2025 Aug 11. <https://doi.org/10.7759/cureus.89794>
33. Feng M, Meng F, Jia Y, et al. Exploration of Risk Factors for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Study. *Inflammation*. 2025 Aug;48(4):1811–27. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02157-5>
34. Cai Y, Cai YQ, Tang LY, et al. Artificial intelligence in the risk prediction models of cardiovascular disease and development of an independent validation screening tool: a systematic review. *BMC Medicine*. 2024 Feb 5;22(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03273-7>
35. Sequí-Sabater JM, Benavent D. Artificial intelligence in rheumatology research: what is it good for? *RMD Open*. 2025;11(1):e004309. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004309>
36. Mendoza-Pinto C, Sánchez-Tecuatl M, Berra-Romani R, et al. Machine learning in the prediction of treatment response in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;152501. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152501>

37. Bouget V, Duquesne J, Hassler S, et al. Machine learning predicts response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results on the ESPOIR and ABI-RISK cohorts. *RMD Open*. 2022;8(2):e002442. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002442>
38. Tao W, Concepcion AN, Vianen M, et al. Multiomics and Machine Learning Accurately Predict Clinical Response to Adalimumab and Etanercept Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):212-222. <https://doi.org/10.1002/art.41516>
39. Yoosuf N, Maciejewski M, Ziemek D, et al. Early prediction of clinical response to anti-TNF treatment using multi-omics and machine learning in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1680-1689. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab521>
40. Valdívieso Shephard JL, Alvarez Robles EJ, Cámara Hijón C, et al. Predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis: An artificial intelligence-driven model using cytokine profile and routine clinical practice parameters. *Heliyon*. 2024;10(1):e22925. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22925>
41. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jul 1;24(1):162. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02851-5>
42. Koo BS, Eun S, Shin K, et al. Machine learning model for identifying important clinical features for predicting remission in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:178. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02567-y>
43. Salehi F, Lopera Gonzalez LI, Bayat S, et al. Machine Learning Prediction of Treatment Response to Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2024;13(13):3890. <https://doi.org/10.3390/jcm13133890>
44. Lee S, Kang S, Eun Y, et al. Machine learning-based prediction model for responses of bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:254. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02635-3>
45. Lewis MJ, Çubuk C, Surace AEA, Sciacca E, Lau R, Goldmann K, et al. Deep molecular profiling of synovial biopsies in the STRAP trial identifies signatures predictive of treatment response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2025 Jul 2;16(1):5374. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60987-9>
46. Alizadeh M, et al. *BMC Rheumatology*. 2025. doi:10.1186/s41927-025-00584-x.
47. McCabe PG, Lisboa P, Baltzopoulos B, Olier I. Externally validated models for first diagnosis and risk of progression of knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2022 Jul 1;17(7):e0270652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270652>. PubMed PMID: 35776714; PubMed Central PMCID: PMC9249202.
48. Rajpurkar P, Lungren MP. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. *The New England Journal of Medicine*. 2023 May 25;388(21):1981-90. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2301725>
49. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. *Medical Image Analysis*. 2017 Dec;42(1):60-88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
50. Dave T, Athaluri SA, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front Artif Intell*. 2023 May 4;6:1169595. <https://doi.org/10.3389/frai.2023.1169595>. PubMed PMID: 37215063; PubMed Central PMCID: PMC10192861.
51. Chinnadurai S, Mahadevan S, Navaneethakrishnan B, Mamadapur M. Decoding Applications of Artificial Intelligence in Rheumatology. *Cureus*. 15(9):e46164. <https://doi.org/10.7759/cureus.46164>. PubMed PMID: 37905264; PubMed Central PMCID: PMC10613315.
52. Vaccaro M, Almaatouq A, Malone T. When combinations of humans and AI are useful: A systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav*. 2024 Dec;8(12):2293-303. <https://doi.org/10.1038/s41562-024-02024-1>
53. Purohit R, Sathvik Saineni, Sweta Chalise, Mathai R, Rajan Sambandam, Medina-Perez R, et al. Artificial intelligence in rheumatology: perspectives and insights from a nationwide survey of U.S. rheumatology fellows. *Rheumatology*

- International. 2024 Oct 25;44(12). <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05737-8>
54. Erden Y, Temel MH, Bağcier F. Evaluating ChatGPT-4 for rheumatology patient education: a comparative analysis of readability, reliability, and similarity to the American College of Rheumatology's fact sheets. *Reumatologia*. 2025 Nov 11;63(5):313–20. <https://doi.org/10.5114/reum/207526>. PubMed PMID: 41347102; PubMed Central PMCID: PMC12673474
55. Gorelik AJ, Li M, Hahne J, Wang J, Ren Y, Yang L, et al. Ethics of AI in healthcare: a scoping review demonstrating applicability of a foundational framework. *Front Digit Health*. 2025 Sep 10;7:1662642. <https://doi.org/10.3389/fgth.2025.1662642>
56. Farhud DD, Zokaei S. Ethical Issues of Artificial Intelligence in Medicine and Healthcare. *ijph*. 2021 Oct 27. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i11.7600>
57. Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health: Large Multi-Modal Models. WHO Guidance. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.
58. Wise J. Patients in England are left in limbo by GP “referral black holes,” watchdog warns. *BMJ*. 2025 Dec 8;391(8):r2591–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.r2591>
59. Hou J, Cheng X, Liao J, Zhang Z, Wang W. Ethical concerns of AI in healthcare: A systematic review of qualitative studies. *Nurs Ethics*. 2025 Oct 16;09697330251385024. <https://doi.org/10.1177/09697330251385024>
60. Pham T. Ethical and legal considerations in healthcare AI: innovation and policy for safe and fair use. *R Soc Open Sci*. 12(5):241873. <https://doi.org/10.1098/rsos.241873>. PubMed PMID: 40370601; PubMed Central PMCID: PMC12076083.



REVISTA
REUMATOLOGÍA
AL DÍA