

# 26

## AGONISTAS

**DEL RECEPTOR GLP-1 EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
INFLAMATORIAS: IMPACTO INMUNOMETABÓLICO,  
OBESIDAD Y POTENCIAL TERAPÉUTICO**



# AGONISTAS

DEL RECEPTOR GLP-1 EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS: IMPACTO INMUNOMETABÓLICO, OBESIDAD Y POTENCIAL TERAPÉUTICO

## GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: IMMUNOMETABOLIC IMPACT, OBESITY, AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Liliana Teruel-Leyva<sup>1</sup>

E-mail: [lilianateruelleyva@gmail.com](mailto:lilianateruelleyva@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6014-7157>

Victorino Chicapa-Vicente<sup>1</sup>

E-mail: [victorinoc.vicente@gmail.com](mailto:victorinoc.vicente@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9932-7009>

Ricardo Sebastian Mayorga-Miranda<sup>2</sup>

E-mail: [ricardosmayorgam@gmail.com](mailto:ricardosmayorgam@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7030-968X>

Dennys Javier Marquez-Silva<sup>2</sup>

E-mail: [gari-vaca@hotmail.com](mailto:gari-vaca@hotmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7408-3097>

Gary Raúl Vaca-González<sup>2</sup>

E-mail: [dennysjms@gmail.com](mailto:dennysjms@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7408-3097>

Daniela Stefania Gallardo-Ruiz<sup>3</sup>

E-mail: [dannygallardo49@gmail.com](mailto:dannygallardo49@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2070-2759>

<sup>1</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul. Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Investigador independiente. Riobamba, Ecuador.

<sup>3</sup> Universidad Nacional de Chimborazo. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Teruel-Leyva, L., Chicapa-Vicente, V., Mayorga-Miranda, R. S., Marquez-Silva, D. J., Vaca-González, G. R., & Gallardo-Ruiz, D. E. (2026). Agonistas del receptor GLP-1 en enfermedades reumáticas inflamatorias: impacto inmunometabólico, obesidad y potencial terapéutico. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 9(5), 246-259.

Fecha de presentación: 11/06/2026

Fecha de aceptación: 22/07/2026

Fecha de publicación: 01/09/2026

### RESUMEN

Las enfermedades reumáticas inflamatorias (ERI) constituyen una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y se caracterizan por un estado persistente de activación inmunológica asociado con inflamación crónica. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo analizar el potencial terapéutico de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en las enfermedades reumáticas inflamatorias, con especial énfasis en su impacto inmunometabólico y en su utilidad en pacientes con comorbilidades metabólicas, particularmente la obesidad. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica publicada en español e inglés. La evidencia revisada muestra que las ERI comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la pérdida de la tolerancia inmunológica, la producción de autoanticuerpos, la formación de inmunocomplejos y la inflamación sistémica. Asimismo, se identificó que trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las dislipidemias favorecen un estado inflamatorio de bajo grado

que incrementa la actividad clínica y el peor pronóstico de estas enfermedades. Los estudios analizados sugieren que los agonistas del receptor GLP-1 poseen efectos antiinflamatorios e inmunometabólicos que podrían complementar el tratamiento convencional, al mejorar el control metabólico y reducir la inflamación sistémica. Aunque los resultados disponibles son prometedores, la evidencia aún es limitada, por lo que se requieren estudios clínicos con mayor rigor metodológico que permitan confirmar su eficacia y seguridad en el manejo integral de las enfermedades reumáticas inflamatorias.

### Palabras clave:

Agonistas GLP-1, enfermedades reumáticas inflamatorias, inmunometabolismo.

### ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases (IRDs) are a major cause of disability worldwide and are characterized by persistent

immune activation associated with chronic inflammation. In this context, the present study aimed to analyze the therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in inflammatory rheumatic diseases, with particular emphasis on their immunometabolic effects and their potential benefits for patients with metabolic comorbidities, especially obesity. A literature review was conducted using scientific publications in English and Spanish. The evidence indicates that IRDs share common pathophysiological mechanisms, including loss of immune tolerance, autoantibody production, immune complex formation, and systemic inflammation. In addition, metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia contribute to a chronic low-grade inflammatory state that exacerbates disease activity and worsens clinical outcomes. The reviewed studies suggest that GLP-1 receptor agonists exert anti-inflammatory and immunometabolic effects that may complement conventional therapies by improving metabolic control and reducing systemic inflammation. Although the available findings are promising, current evidence remains limited. Therefore, well-designed clinical studies with greater methodological rigor are needed to establish the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists as part of the comprehensive management of inflammatory rheumatic diseases.

#### Keywords:

GLP-1 agonists, inflammatory rheumatic diseases, immunometabolism.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas inflamatorias (ERI), entre ellas la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (AP), la espondilo artritis y el lupus eritematoso sistémico (LES) representan una causa importante de discapacidad a nivel mundial, así como una gran carga económica y de infraestructura en el sistema sanitario. Si bien cada una de estas patologías tiene tasas de incidencia y prevalencia distintas, en conjunto generan un impacto en las vidas de millones de personas, pues todas llevan el denominador común de la inflamación sistémica persistente, que progresa hacia el daño de órganos vitales y al aumento final de la morbilidad y mortalidad globalmente (Ansari et al., 2024). Non-communicable diseases that are responsible for considerable levels of morbidity and mortality globally, primarily in the form of cardiovascular disease (CVD).

Por otro lado, tanto la obesidad como el síndrome metabólico tienen una mayor coexistencia con las ERI, debido al perfil de los pacientes en general. La obesidad, siendo también una comorbilidad importante, modifica el fenotipo inflamatorio a través de la producción de adipocinas y citocinas derivadas de la grasa visceral en su mayoría. Estas alteraciones se asocian, en gran medida, con una mayor actividad clínica, peor respuesta a las terapias con agentes biológicos y una menor probabilidad de alcanzar la remisión sintomática, así como con un

incremento significativo del riesgo cardiovascular (López & Gualillo, 2024). The connection between metabolism and various inflammatory and rheumatic diseases has been an area of active investigation. Nonetheless, the precise mechanisms underlying these relationships remain a topic of ongoing debate, owing in part to conflicting data. This discrepancy can be attributed to the predominant focus on peripheral mechanisms in research into the metabolic consequences of rheumatic diseases. However, a wealth of evidence supports the notion that the central nervous system, specifically the hypothalamus, has an important influence on metabolic homeostasis. Notably, links have been established between crucial hypothalamic mechanisms responsible for regulating energy balance (including food intake, thermogenesis, and glucose and lipid metabolism).

Actualmente, se habla mucho del inmunometabolismo, describiéndolo como aquella interacción entre el metabolismo energético y la respuesta inmune. Al existir un ambiente proinflamatorio en el organismo, se agudizan fenómenos como la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, la disfunción metabólica del tejido adiposo y las alteraciones en las vías enzimáticas relacionadas con los lípidos. Por otro lado, en el marco de la obesidad y el exceso de grasa corporal visceral, se amplifican fenómenos como la activación de los macrófagos, linfocitos T y las vías inflamatorias como NF- $\kappa$ B y NLRP3. Todo este ambiente favorece, a su vez, la progresión de las enfermedades y el acometimiento de otras como la diabetes mellitus tipo 2 y las patologías cardiovasculares (Chamchoum et al., 2025).

A pesar de los importantes avances realizados en el tratamiento de estas enfermedades, como los denominados agentes biológicos, existe una proporción relativamente alta de pacientes que mantienen una actividad inflamatoria residual y persistente, siendo imposible para ellos alcanzar un estado de remisión sostenida. Por otra parte, las opciones terapéuticas específicas para las ERI no tienen influencia sobre otros estados comórbidos como la obesidad, la resistencia periférica a la insulina u otras perturbaciones de la homeostasis que contribuyen al mantenimiento de dichos estados proinflamatorios de manera crónica. Por tanto, en el manejo de este tipo de pacientes urge la implementación de estrategias más integrales y que generen beneficios de control inmunológico y metabólico (Chamchoum et al., 2025). Non-communicable diseases that are responsible for considerable levels of morbidity and mortality globally, primarily in the form of cardiovascular disease (CVD).

Con la aparición de los agonistas del receptor GLP-1, que fueron desarrollados en principio como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y, posteriormente, con fuertes evidencias para el manejo de la obesidad, se ha visto una aparición de efectos pleiotrópicos que van más allá de la pérdida de peso y/o el control adecuado de la glicemia.

Muchos estudios experimentales, así como la evidencia emergente clínica, sugieren que estos fármacos pueden llegar a modular la respuesta inmunológica, disminuir la producción de citocinas proinflamatorias, mejorar la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo menos inflamatorio y optimizar el perfil cardiometabólico. Todo este conjunto de propiedades convierte a estos fármacos en una opción interesante para el tratamiento de pacientes con ERI, aunque es un terreno poco explorado hasta el momento (Ansari et al., 2024; López & Gualillo, 2024).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de revisión bibliográfica con el propósito de analizar el papel de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en las enfermedades reumáticas inflamatorias, con énfasis en su impacto inmunometabólico y su potencial terapéutico en pacientes con comorbilidades metabólicas, especialmente la obesidad. La búsqueda de información se efectuó en bases de datos y fuentes científicas de reconocido prestigio, entre ellas ScienceDirect, UpToDate, Scopus, LILACS, Taylor & Francis y PubMed, complementándose con la consulta de otras publicaciones académicas relevantes.

Se incluyeron artículos científicos publicados en español e inglés que abordaran la relación entre los agonistas del receptor GLP-1, la inmunometabolismo, la obesidad y las enfermedades reumáticas inflamatorias. En total, se revisaron 51 publicaciones que cumplieron con los criterios de selección establecidos. Como criterio de exclusión, se descartaron artículos, libros y otros documentos con más de 15 años de antigüedad, salvo aquellas referencias consideradas fundamentales por su relevancia histórica o conceptual para el desarrollo del tema.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los macrófagos son células con un papel predominante en la inmunidad innata del organismo, se implican en la respuesta inflamatoria de las ERI y, en condiciones fisiológicas participan en procesos como la fagocitosis, la eliminación de detritos celulares, la reparación de tejidos y el mantenimiento general del equilibrio homeostático del sistema inmune. En enfermedades como la AR, la AP y el LES, los macrófagos sinoviales sufren una condición de activación persistente, que es favorecida por las señales provistas por los inmunocomplejos circulantes, las citocinas y TLR, que se derivan del daño celular. Al existir un desequilibrio en los fenotipos M1 (proinflamatorio) y M2 (antiinflamatorio o reparador) se genera un predominio del primero, aumentando así la producción de TNF-alfa e interleuquinas, por lo que se mantiene el ciclo de reclutamiento leucocitario y la activación de los linfocitos T (Chamchoum et al., 2025).

Si se habla de inmunometabolismo, el fenotipo M1 predominante se relaciona con un cambio importante en la glucólisis anaeróbica, lo que se denomina efecto Warburg, existiendo un incremento de la vía mTOR, estabilización de HIF-1 alfa y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). En contraparte, la dominancia del fenotipo M2 en los macrófagos dependerá principalmente de procesos como la fosforilación oxidativa y oxidación de ácidos grasos. Esta “reprogramación metabólica” no solo ejerce un papel estimulante en la inflamación local, sino que también favorece la destrucción del cartílago y del hueso mediante la inducción de las metaloproteinasas MMP y RANKL (López & Gualillo, 2024).

Girando la atención hacia los neutrófilos, estos constituyen la población leucocitaria dominante en las fases iniciales de la inflamación aguda, desempeñando un rol importante en la lesión tisular característica de las ERI. En la AR, por ejemplo, son encaminadas grandes cantidades de estas células hacia el líquido sinovial, donde liberan proteasas como la elastasa y la cathepsina G, mieloperoxidasas y ROS que contribuyen al daño del cartílago típico de la enfermedad. Uno de los mecanismos más conocidos es el llamado Neutrophil Extracellular Traps (NETs), que se basa en la formación de estructuras compuestas por material genético, histonas y proteínas granulares que facilitan la exposición de las proteínas citrulinadas, induciendo la producción de anticuerpos anti-CCP y la amplificación final de la respuesta inmune.

Las NETs son capaces de activar a los macrófagos y las células dendríticas también, mediante el reconocimiento de patrones PRR que engranan un complejo circuito de retroalimentación de la respuesta inflamatoria. Para el inmunometabolismo, esta activación neutrofílica dependerá principalmente de la glucólisis, mientras que el exceso de glucosa, los ácidos grasos libres y las adipocinas derivadas de la obesidad aumentarán la formación de los NETs, siendo este uno de los principales eslabones en el vínculo entre la obesidad y el estado de inflamación crónica.

Por otra parte, las células dendríticas constituyen el principal puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, pues tienen la habilidad de capturar antígenos, procesarlos y presentarlos a los linfocitos T mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. En las ERI, estas células tienen fenotipos altamente activados, con notable incremento de la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80, CD86 e ICOS-L, favoreciendo así la activación de linfocitos autorreactivos. Las células dendríticas plasmocitoides, en específico, se presentan con gran importancia en la fisiopatología del LES, pues generan grandes cantidades de interferón tipo I, lo que genera un ambiente propicio al mantenimiento de la respuesta autoinmune. A su vez, las células dendríticas convencionales secretan algunas interleuquinas que promueven la diferenciación de los linfocitos T hacia las líneas Th1 y

Th17, clanes de papel importante en el contexto de la inflamación reumática (Martinis et al., 2025).

Metabólicamente, la activación de células dendríticas implica la transición rápida desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis intensificada, la cual es regulada por vías como mTOR, PI3K/Akt e HIF-1  $\alpha$ . Al producirse estos cambios, se provee al organismo el combustible necesario para el mantenimiento de la presentación de antígenos y la producción de citoquinas, que son procesos con alta demanda energética. En este contexto, el tejido adiposo favorece la maduración de dichas células a través de la leptina, el TNF- $\alpha$  y la interleuquina 6, reforzando así el término de inmunometabolismo como eje integrador entre la obesidad y la autoinmunidad (Martinis et al., 2025).

La inmunidad adaptativa o adquirida es esencial en la fisiopatología de las ERI, pues es responsable de la generación de respuestas inmunológicas específicas y de memoria que se originan frente a los denominados autoantígenos. Al contrario de la inmunidad innata, la activación de linfocitos T y B necesita del reconocimiento específico del antígeno, presentado por células dendríticas, junto con señales coestimuladoras y un microambiente rico en citocinas. Fisiológicamente, este sistema mantiene el balance entre los mecanismos efectores y reguladores que garantizan la eliminación de agentes patógenos sin perjudicar la tolerancia inmune. No obstante, en las ERI el equilibrio se quiebra y se ve favorecida la proliferación de subpoblaciones celulares proinflamatorias, los autoanticuerpos y, en fin, la inflamación crónica (Patiño-Martínez & Kaplan, 2025).

Los linfocitos Th1 son de las primeras poblaciones efectoras descritas en la AR y otras patologías autoinmunes, cuya diferenciación es inducida principalmente por la IL-12 y el IFN- $\gamma$ , a través de la activación del factor de transcripción T-bet. Estos secretan principalmente IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2, que reclutan a los macrófagos M1, aumentan la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y potencian la producción de otros mediadores de la inflamación. El interferón liberado favorece, a su vez la activación persistente de macrófagos sinoviales, con la respectiva liberación de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y algunas interleuquinas, lo que cierra el ciclo de retroalimentación proinflamatorio (Donniacuo et al., 2025).

Metabólicamente los linfocitos Th1 son altamente dependientes de la glucólisis aeróbica, regulada por vías como PI3K/Akt, mTOR e HIF-1  $\alpha$ , sosteniendo así la rápida proliferación y la generación de las citocinas. Existen en la actualidad estudios experimentales que sugieren que la modulación de estas vías puede disminuir drásticamente la diferenciación Th1 y disminuir los estados de inflamación articular, sin embargo, aún se está trabajando en la producción de evidencias más fuertes y contundentes (Donniacuo et al., 2025).

Por otro lado, los linfocitos Th17 son considerados una población celular importante en muchas de las ERI. La diferenciación de estos depende de algunas interleuquinas y del TGF- $\beta$  fundamentalmente y, a su vez, secretan otras interleuquinas y GM-CSF. Cabe destacar que la IL-17, tanto en su forma A como F recluta fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoblastos para amplificar la producción de moléculas inflamatorias como las prostaglandinas y las metaloproteinasas, estimulando el daño articular y la erosión del hueso. Esta molécula también tiene la capacidad de estimular la expresión del RANKL, que ayuda en la diferenciación de los osteoclastos y su papel en la resorción ósea. Desde la óptica metabólica, los Th17 también son altamente dependientes de la glucólisis y la activación de la vía mTORC1. La obesidad y el exceso de la leptina aumentan esta diferenciación celular, reforzando así el vínculo entre las alteraciones del metabolismo graso y la inflamación crónica.

Es así que, para dirigir esta sección de la orquesta inmunológica celular, los linfocitos T reguladores (Treg) son el mecanismo más específico relacionado con la tolerancia periférica, expresando en su superficie las moléculas CD4, CD25 y FOXP3. Su papel se basa en la inhibición de las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos T efectores y los linfocitos B. En pacientes con AR, LES y AP se ha documentado una disminución notable de esta población celular, así como un deterioro funcional de las mismas. Los Treg dependen de la fosforilación oxidativa y de la oxidación de los ácidos grasos, regulados ambos por la vía AMPK, contrastando con el metabolismo glucolítico de las células efectoras. Existen diversas terapias con inmunomoduladores que buscan una restauración de dicho equilibrio, favoreciendo la reexpansión de los Treg (Sakaguchi et al., 2020).

Por último, los linfocitos B tienen su rol en las ERI a través de mecanismos moleculares más amplios que la producción de autoanticuerpos como el FR, anti-CCP, ANA y anti-dsDNA. Estos presentan los antígenos a los linfocitos T, producen muchas citocinas proinflamatorias y forman los centros germinales ectópicos en la membrana sinovial. Los inmunocomplejos activan la vía del complemento y los receptores de los macrófagos y neutrófilos, amplificando las señales inflamatorias. Existen, a su vez, linfocitos B reguladores (Breg), que producen fundamentalmente IL-10, misma que suele estar disminuida en múltiples enfermedades autoinmunes. Metabólicamente la activación de los linfocitos B incrementa los procesos de glucólisis y fosforilación oxidativa para la obtención de energía en la síntesis de inmunoglobulinas y la proliferación celular (Yuseff et al., 2013).

Las citocinas son una red compleja de proteínas señalizadoras cuya función principal radica en la comunicación intercelular inmune. En las ERI, la producción persistente de estas mantiene estados de activación inmunológica crónica que favorece el reclutamiento de

células inflamatorias, la destrucción de tejidos y el desarrollo de manifestaciones sistémicas. La relación entre las moléculas derivadas de la inmunidad innata y la adaptativa establece múltiples circuitos biológicos de retroalimentación positiva, lo cual genera un estado de inflamación perenne. Dicho esto, el estado metabólico del individuo, sobre todo con la base de condiciones como la obesidad, la resistencia periférica a la insulina y el exceso de grasa corporal, modifica significativamente la producción de dichas moléculas mediante la activación de rutas como NF-kappa-B, JAK/STAT, PI3K/Akt, mTOR y el inflammasoma NLRP3, siendo de los principales fundamentos en el concepto de inmunometabolismo.

Durante mucho tiempo se veía al tejido adiposo como un simple órgano de almacenamiento energético, la fuente de reservas del organismo. No obstante, la atención que ha tenido en los últimos años ha permitido descubrir que sus funciones son mucho más amplias que ello. La grasa corporal funciona también como un órgano endocrino e inmunológicamente activo, capaz de secretar muchas moléculas bioactivas conocidas como adipocinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que participan activamente en las rutas de regulación metabólicas, la respuesta inmune y los mecanismos proinflamatorios (López & Gualillo, 2024).

En la obesidad, particularmente aquella donde el acúmulo de grasa es mayor en la sección visceral, el tejido adiposo sufre un proceso de remodelación caracterizado por la hipertrofia celular, hipoxia local, infiltración de macrófagos M1, linfocitos T y células dendríticas, perpetuando el llamado estado de inflamación crónica de bajo grado o "metainflamación". Dicho ambiente altera la secreción de las adipocinas, estimulando la producción de mediadores proinflamatorios y disminuyendo proporcionalmente las vías opuestas, favoreciendo la resistencia periférica a la insulina, la disfunción del endotelio y generando una mayor actividad de las ERI. El fenómeno anterior es uno de los pilares del estudio del inmunometabolismo, representando las bases fisiológicas para el reciente interés por los agonistas GLP-1 en el tratamiento de dichas enfermedades (López & Gualillo, 2024).

Las adipocinas son proteínas bioactivas que se secretan principalmente en las células adiposas, aunque pueden producirse igualmente por macrófagos, fibroblastos, células del endotelio y otros componentes. Estas tienen la función de regular procesos como la homeostasis de la energía, la sensibilidad periférica a la insulina, el metabolismo de los lípidos, la angiogénesis y algunas vías inmunológicas innatas o adaptativas. En personas sanas hay un equilibrio entre las adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, por tanto, la obesidad irrumpe este balance mediante la infiltración de macrófagos y la activación de NF-kappa-B, incrementando la producción de leptina, resistina, visfatina y otros mediadores, mientras que disminuye la adiponectina. Además de todo lo anterior, estas

adipocinas tienen un rol en la activación de macrófagos, la diferenciación linfocítica en las líneas Th1 y Th17, la producción de interleuquinas y la progresión del dao tisular. Es así que este desequilibrio explicaría de manera parcial la actividad clínica observada en pacientes donde concommita la obesidad y alguna o varias de las ERI.

Desarrollando un poco más la idea anterior, la leptina fue la primera adipocina conocida en la literatura médica, siendo de las principales que demuestran la conexión entre el metabolismo y el funcionamiento del sistema inmune. Es sintetizada principalmente por los adipocitos de la grasa blanca, actuando mediante el receptor Ob-R del hipotálamo y en múltiples células inmunes. Además de tener un papel regulador en el apetito y el gasto energético, es altamente inmunoestimulante pues propicia la activación de monocitos y macrófagos, la liberación de mediadores inflamatorios, la diferenciación y proliferación linfocítica T y la activación de los neutrófilos.

Al mismo tiempo, la leptina es capaz de inhibir la función de los Treg, favoreciendo la pérdida de la tolerancia. En condiciones clínicas como la obesidad, donde claramente existirá una hiperleptinemia por el exceso de tejido adiposo blanco, se produce un ambiente proinflamatorio casi permanente. Esto se debe fundamentalmente a la activación de vías relacionadas como JAK2, STAT3, PI3K/Akt y MAPK, todas implicadas en procesos inmunometabólicos. Esto podría explicar por qué en pacientes con obesidad y ERI como la AR; LES y AP existe una mayor actividad de la enfermedad reumatológica en comparación con pacientes que presentan un porcentaje de grasa corporal adecuado.

Por otro lado, la adiponectina es la principal adipocina antiinflamatoria e insulinosensibilizante, sus niveles disminuyen conforme aumenta el tejido adiposo visceral, a diferencia de otras adipocinas. Actúa mediante la unión a receptores como AdipoR1 y AdipoR2, donde activa vías como AMPK y PPAR-alfa, favoreciendo la oxidación de ácidos grasos, la sensibilidad periférica a la insulina y la reducción del estrés oxidativo. En el terreno inmunológico, la adiponectina disminuye la actividad interleuquinica, inhibe la diferenciación de macrófagos M1 y prioriza el fenotipo M2. En las ERI, su rol es complejo, pues determinadas formas de alto peso molecular pueden tener efectos proinflamatorios sobre los fibroblastos sinoviales, lo que explica algunos estudios con resultados contradictorios (Choi et al., 2020).

La resistina, en cambio, es producida por macrófagos, monocitos y células inflamatorias, aumentando significativamente en procesos inflamatorios crónicos como las ERI. Como consecuencia, estimula la liberación de interleuquinas y moléculas de adhesión endotelial, activando vías importantes como NF-kappa-B, TLR4 y MAPK, que favorecen el reclutamiento leucocitario, la angiogénesis sinovial y la producción de las metaloproteinasas. Existen estudios que documentan la presencia de elevadas

concentraciones de resistina en el líquido sinovial de pacientes con AR, relacionándose a mayor actividad inflamatoria y niveles séricos superiores de PCR. Por tanto, se plantea que esta adipocina es uno de los principales enlaces entre la obesidad y los fenómenos de resistencia periférica a la insulina e inflamación sistémica persistente (Jácome & Jácome, 2026).

El inmunometabolismo entonces es la disciplina que estudia la interacción bidireccional entre el estado metabólico del organismo y las respuestas inmunes del mismo. Inicialmente fue un término que se empleó para describir cómo las vías metabólicas eran capaces de regular la activación de las células inmunes, sin embargo, con el devenir de más estudios, hoy se sabe que engloba la influencia de las enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, en la inflamación y la autoinmunidad.

La activación inmunitaria requiere de profundos cambios en el metabolismo celular, pues las células proinflamatorias como macrófagos M1, neutrófilos, linfocitos Th1 y Th17, entre otras, aumentan la glucólisis aeróbica, incluso en presencia de oxígeno, mientras que las células contrarreguladoras como los macrófagos M2 dependen de las vías de fosforilación oxidativa y oxidación de ácidos grasos. Este cambio no solo proporciona energía, sino que también genera metabolitos necesarios para la síntesis proteica, de citocinas y líquidos que se implican en la respuesta inflamatoria.

Dicho esto, es necesario recordar que el tejido adiposo visceral es un órgano endocrino y, a su vez, inmunológico. Por tanto, los estados como la obesidad pueden inducir la infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. De la misma manera, la alteración en el equilibrio de las adipocinas favorece la producción de mediadores de la inflamación, manteniéndose esta en un estado crónico de bajo grado o metainflamación, que favorece la resistencia periférica a la insulina, la disfunción endotelial y la progresión de las ERI (López & Gualillo, 2024).

Como ya se abordó, la inmunidad tanto innata como adquirida presentan un estado de homeostasis de manera fisiológica que no debe ser quebrado, siendo evidentes las interacciones entre ambas y entre los tejidos metabólicamente activos como la grasa corporal. La activación sostenida de células mediadoras y efectoras de la inflamación, como macrófagos, células dendríticas, linfocitos Th1 y Th17 y linfocitos B incrementa la producción de citocinas e interleuquinas proinflamatorias, que, a su vez, estimulan la actividad reumatológica y favorecen el daño articular, la pérdida ósea y las manifestaciones sistémicas conocidas de las ERI (Weyand & Goronzy, 2021).

Paralelamente, la obesidad y el síndrome metabólico perpetúan dicha activación inmunológica mediante la acción de las adipocinas, que también se encuentran en una disrupción total de su equilibrio y homeostasis. Esta

integración de conceptos no solo explica la mayor actividad clínica y la peor respuesta terapéutica a las ERI observada en pacientes con obesidad concomitante, sino que también plantea nuevos y más específicos horizontes para el tratamiento individualizado de las mismas. Es aquí donde vale la pena la idea de introducir a los agonistas GLP-1, pues sus beneficios no solo radicarían en la pérdida de peso, sino también en la modulación de la resistencia a la insulina y la activación del eje proinflamatorio (Drucker, 2025).

El péptido similar al glucagón 1, o GLP-1, es una hormona peptídica perteneciente al sistema de las incretinas. Estas son, a su vez, hormonas liberadas en el intestino después de la ingestión de nutrientes ricos en carbohidratos y su función principal es la de potenciar la secreción pancreática de insulina de manera dependiente de la concentración de glucosa en sangre. En condiciones fisiológicas, el GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa o GI participan en una proporción considerable de la secreción posprandial de la insulina (Drucker, 2025).

Si bien el GLP-1 de manera inicial fue estudiado por su papel en la regulación de la glucemia, actualmente es conocido por tener propiedades más abarcadoras. Además de ser un estimulante de la secreción de la insulina, disminuye la secreción de glucagón cuando la glucemia está elevada, retrasa el vaciamiento gástrico, modula la motilidad gastrointestinal y participa activamente en los centros de control de la saciedad y el hambre, regulando así la ingesta alimentaria y, finalmente, el peso corporal. Estos efectos dependen de una red integrada de señalización neuroendocrina, por lo que no debe considerarse al GLP-1 como una hormona netamente intestinal, sino como un componente clave del eje intestino-páncreas-cerebro (Zheng et al., 2024).

Las variantes biológicamente activas de esta molécula son GLP-1 (7-36) amida y GLP-1 (7-37), que se originan a partir del procesamiento biológico del proglucagón y tienen actividad insulínica. Después de ser liberado, el GLP-1 activo se degrada por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), eliminando algunos aminoácidos y generando GLP-1 (9-36). Por tanto, la vida media circulante del GLP-1 endógeno es de uno a dos minutos aproximadamente, siendo solo una pequeña porción de la hormona la que alcanza la circulación sistémica. Este mecanismo explica el por qué el GLP-1 propio no es útil en el tratamiento crónico, ya que los agonistas de dicho compuesto creados artificialmente fueron diseñados para conservar la capacidad de activación de sus receptores sin que exista esa rápida degradación por DPP-4, permaneciendo más tiempo en el plasma sanguíneo (Zheng et al., 2024).

El GLP-1 se origina a partir del GCG que codifica el preproglucagón, que puede generar diferentes péptidos según el tejido donde es metabolizado, lo cual es definido

por la expresión diferencial de las prohormonas convertidas, especialmente la 2, que procesa el proglucagón para producir glucagón. En cambio, en las células enteroendocrinas L y algunas neuronas del tronco encefálico, predomina la variante 1/3, que origina el GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y otros fragmentos derivados del proglucagón. Es así que el mismo gen es capaz de dar lugar a hormonas diferentes en función tanto del tejido como del sistema de enzimas presente en el medio (Beutler, 2026).

Periféricamente, el GLP-1 tiene sus fuentes periféricas en las células enteroendocrinas L, que se distribuyen en el epitelio intestinal, principalmente en el íleon distal y colon. La superficie apical de dichas células permite que entren en contacto con la luz intestinal y, por tanto, detectar nutrientes en la misma. Así mismo, la región basolateral es la cual permite la liberación de hormonas hacia la lámina propia, la circulación portal y las terminaciones nerviosas locales. Al tener esta configuración estructural, las células L pueden funcionar simultáneamente como sensores nutricionales y como transductores de señales metabólicas (Beutler, 2026).

La secreción de GLP-1 aumenta rápidamente después de una comida, sobre todo rica en carbohidratos, teniendo una respuesta bifásica. La primera parte denominada fase temprana se observa a los pocos minutos de la ingestión, antes de que los nutrientes lleguen al íleon distal, mediada por señales neuroendocrinas, vagues y hormonales originadas en el tracto gastrointestinal proximal. Más tarde, ocurre la segunda fase, asociada al contacto directo de las células L intestinales con los nutrientes. Es por ello que la liberación del GLP-1 va a depender tanto de la presencia física de los alimentos como de la comunicación entre los diferentes segmentos intestinales y el sistema nervioso autónomo.

Los carbohidratos son estimulantes potentes para la secreción del GLP-1, ya que la glucosa ingresa a las células L mediante el cotransportador de sodio – glucosa SGLT1. Los lípidos también pueden generar una liberación importante del GLP-1, activando los receptores acoplados a la proteína G fundamentalmente. Las proteínas, en cambio, tienen un estímulo menor, a través de mecanismos adicionales como los transportadores electrogénicos, los receptores de calcio y otras vías acopladas a proteínas G. Es así que la respuesta metabólica a la combinación de varios macronutrientes suele ser mejor y más sostenida que hacia solo uno de ellos de manera aislada.

Además de los nutrientes, la secreción del GLP-1 se puede regular por ácidos biliares, algunos productos de la microbioma intestinal, los ácidos grasos de cadena corta, la acción de algunos neurotransmisores y otras hormonas gastrointestinales. Por tanto, la secreción del GLP-1 va a estar sujeta también a elementos relacionados con el estilo de vida del paciente, como la composición de la dieta, la microbiota intestinal, la presencia o no de inflamación

intestinal y el estado de salud del metabolismo sistémico (Davison et al., 2025).

Existen también neuronas capaces de liberar GLP-1, fundamentalmente en el tracto solitario del tronco encefálico, donde dicha molécula participa en las vías relacionadas con la saciedad, las respuestas autonómicas, el estrés, el sistema de recompensas y el control de la ingesta. Tanto el GLP-1 cerebral como el intestinal pueden tener vías parcialmente diferenciadas, pues el primero actúa como neuromodulador mientras que el segundo se comunica a través de vías endocrinas y vagues. Es así que en determinadas situaciones, esta molécula se puede producir en las células alfa pancreáticas, especialmente cuando hay estrés metabólico o lesión de los islotes, si bien su eficiencia y relevancia biológica aún se encuentra en tela de estudio (Davison et al., 2025).

El receptor del GLP-1 se denomina GLP-1R, siendo una proteína transmembrana que pertenece a la clase B1 acoplada a proteínas G. Se expresa fundamentalmente en las células beta pancreáticas, potenciando la secreción de insulina. También existe cierta cantidad en las células delta, algunas poblaciones neuronales centrales y periféricas, nervios vagues y algunos tejidos del sistema cardiovascular y gastrointestinal. Esto explica en parte que se haya descrito algunos efectos antiinflamatorios de los agonistas GLP-1, fundamentalmente sobre las principales células de la inmunidad, aunque no está del todo esclarecido si estos efectos son directos o como consecuencia de la pérdida de peso y la disminución de la glucotoxicidad en general.

Al existir diferentes formulaciones farmacológicas, los distintos agonistas del GLP-1 son capaces también de generar conformaciones diferentes del receptor GLP-1R, efecto denominado como agonismo sesgado. El producto final será la inducción y/o activación de vías complementarias que confluyen en la potencia insulínica, la duración del efecto, la tolerancia, la pérdida de peso y los diferentes eventos adversos gastrointestinales de los fármacos, si bien la traducción clínica de este fenómeno aún se encuentra en su fase inicial de estudio.

Dicho todo lo anterior, la activación del receptor GLP-1 genera una respuesta integrada en diferentes órganos, potenciando la secreción pancreática de insulina dependiente de glucosa, reduciendo la secreción de glucagón mediante el aumento de la somatostatina y otras interacciones paracrinas de los islotes. En el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso autónomo, es retrasado el vaciamiento gástrico, se activan los circuitos de la saciedad, reduciendo la motivación por la ingesta de alimentos hiperpalatables e hipercalóricos, modificando además las áreas hedónicas de la nutrición. El resultado final de todos estos procesos se reduce a una menor ingesta energética, con pérdida de peso y una mejora notable en la homeostasis glucémica.

Sintetizando, el GLP-1 es una hormona incretínica que se deriva del proglucagón y es producida principalmente por las células L intestinales, además de poblaciones neuronales del tronco encefálico. Al ser liberado en respuesta a nutrientes y señales neuroendocrinas y microbianas experimenta una rápida degradación por la DPP-4, siendo su vida media fisiológica bastante reducida en comparación con los análogos desarrollados químicamente por la industria farmacéutica. En el contexto reumatológico el interés por los análogos del GLP-1 se sustenta en el potencial de acción simultáneo que estos tendrían en dos componentes intrínsecamente relacionados: la inflamación inmunitaria y la disfunción metabólica (Hammad et al., 2025).

Si bien estos medicamentos fueron desarrollados inicialmente para el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, la evidencia acumulada apunta a que sus efectos podrían trascender el control glucémico y la reducción del peso corporal. En algunos modelos experimentales se ha demostrado que estos consiguen una determinada modulación de la actividad inmunitaria celular, disminuyendo la producción de mediadores proinflamatorios, limitando el estrés oxidativo y mejorando la función endovascular en general. Dichas consecuencias parecen ser generadas debido a la combinación de mecanismos directos asociados a la señalización del receptor GLP-1, así como de otros indirectos derivados de la reducción del tejido adiposo visceral, la mejora de la resistencia periférica a la insulina y la disminución del estado inflamatorio de bajo grado (Sun et al., 2025).

En el caso de los macrófagos y su papel en la inflamación sinovial reumática, se ha visto en estudios experimentales que la activación del eje GLP-1/GLP-1R reduce la polarización proinflamatoria, favoreciendo al perfil M2 que funciona como regulador. Para esto se proponen mecanismos como la disminución de la señalización de vías como al NF-kappa-B, la reducción de las MAPK y JNK y la modulación de los sistemas AMPK y PI3K/Akt. De esta forma, se ve limitada la transcripción de genes relacionados con las quimiocinas responsables del reclutamiento de los monocitos. Igualmente, se ha documentado una menor expresión de moléculas relacionadas con la activación macrofágica, con incremento en la expresión de marcadores biológicos de la reparación tisular (Chamchoum et al., 2025).

Los agonistas GLP-1 también son capaces de disminuir la reserva de macrófagos en el tejido adiposo, efecto relacionado con la reducción en el tamaño y número de adipocitos, generando así menos señales quimiotácticas, especialmente las MCP-1. Al perder grasa visceral disminuye el proceso de lipólisis, la liberación de ácidos grasos y la apoptosis de los adipocitos. Por lo que se ven limitados los estímulos que mantienen la activación de los macrófagos. Es así que parte del cambio hacia un

ambiente más antiinflamatorio puede ser consecuencia de la mejoría estructural y metabólica del tejido adiposo en general en lugar de una acción farmacológica directa sobre los elementos celulares (Sun et al., 2025).

En las ERI, resulta interesante este tipo de modulación porque los macrófagos sinoviales son una fuente importante de quimiocinas proinflamatorias a nivel articular. Por tanto, una menor activación de estos podría limitar el reclutamiento de leucocitos, fibroblastos sinoviales, la acción de las metaloproteinasas y la diferenciación de osteoclastos, resultando en una menor actividad inflamatoria reumática en pacientes que presentan obesidad asociada. Sin embargo, esta evidencia proviene de modelos mayormente experimentales, fundamentalmente en simulaciones de inflamación metabólica a partir de la AR, nefropatía y aterosclerosis.

Como ya se abordó, otra parte importante de la respuesta inmune son los linfocitos T, cuya diferenciación entre los patrones Th1 y Th17 depende de la glucólisis aeróbica como fuente de energía fundamental, sosteniendo así su proliferación y la producción rápida de citocinas. Por el contrario, los linfocitos Treg se sustentan con la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos. Estudios preclínicos sugieren que los agonistas GLP-1 pueden disminuir la diferenciación o actividad de las células Th1 y Th17, lo cual se asocia a una menor producción de citocinas efectoras. Asimismo, la inhibición de las vías mTOR e HIF-1 alfa podría reducir la expresión del principal factor de transcripción de los linfocitos Th17. Al mismo tiempo, la activación de la vía AMPK y la mejoría del ambiente metabólico general podría estimular y estabilizar la función de los linfocitos Treg.

Conjuntamente, la pérdida de peso y la disminución del tejido adiposo en general conllevan a una menor producción y liberación de leptina, reduciendo también la estimulación de las líneas linfocitarias Th1 y Th17, pues la leptina favorece la activación de las células T efectoras e inhibe la expansión de los Treg. Aunque la evidencia en humanos es aún limitada y heterogénea, se han descritos algunas poblaciones linfocitarias y marcadores inflamatorios que después del tratamiento con agonistas GLP-1 han experimentado variaciones significativas en aras de la estabilización y mejoría del equilibrio inmune y metabólico (Bilgin et al., 2025).

Continuando con la idea anterior, uno de los hallazgos más relevantes después de la aplicación de agonistas GLP-1 es la reducción de las citocinas proinflamatorias, así como el aumento de algunos mediadores antiinflamatorios como al interleuquina 10 en algunos modelos experimentales. Estos cambios se han documentado mayormente en tejido adiposo, células del endotelio vascular, macrófagos, riñones, hígado, sistema nervioso y modelos de inflamación articular. En humanos, los fármacos se asocian con reducción de los marcadores sistémicos como la proteína C reactiva, pero ese efecto no demuestra

una inmunomodulación directa por sí solo. De la misma manera, aún no se encuentra del todo establecido si la magnitud de la reducción de citocinas es suficiente para modificar de manera independiente la actividad clínica de una ERI (Ros-Madrid et al., 2025).

Otro complejo proteínico intracelular que es necesario mencionar es el inflamasoma NLRP3, que participa en las vías comunes de la inflamación del tejido graso, la resistencia a la insulina, la aterosclerosis, la gota y algunas formas de artritis, siendo un importante punto de convergencia metabólica-inmune. Los agonistas GLP-1 parecen inhibir esta molécula mediante la reducción de las sustancias biológicas que la estimulan y la limitación de las señales de activación secundarias, como la inhibición de la caspasa-1. Este mecanismo es de especial interés en las ERI y la gota, pues los cristales de urato activan directamente al NLRP3, pudiendo contribuir a la inflamación articular y vascular. No obstante, aún no existe evidencia suficiente que sustente el uso de dichos fármacos como sustitutos de los inhibidores específicos de interleucina 1 (Battistoni et al., 2025).

En cuanto al estrés oxidativo, los agonistas GLP-1 han mostrado efectos antioxidantes en varios modelos experimentales. Esto a través de mecanismos como la reducción de la actividad enzimática NADPH oxidasas, especialmente la NOX2 y NOX4, la disminución de la producción mitocondrial de especies reactivas y la mejoría de la actividad de los sistemas antioxidantes celulares. También se ha patentado una mayor activación del Nrf2, que es el factor de transcripción que regula otras enzimas como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y hemo oxigenasa-1. Al reducir el estrés oxidativo, se perjudican muchos de los circuitos comunes inflamatorios, preservando la función mitocondrial y reduciendo la oxidación de las lipoproteínas en general (Battistoni et al., 2025).

Siguiendo esta línea de pensamiento, una menor producción de superóxido evita la inactivación del óxido nítrico, contribuyendo a la vasodilatación y el adecuado funcionamiento endotelial. Parte de estos beneficios probablemente será secundaria a la mejoría en el control glicémico, pues el estado de hiperglucemia mantenido favorece la producción de radicales libres en las mitocondrias. Al disminuir los ácidos grasos libres y la inflamación en el tejido adiposo se reducirán también los estímulos oxidativos. No obstante, la diferenciación entre los beneficios directos y los generados por la mejoría metabólica global siguen siendo aún objeto de interrogantes (Ma et al., 2021).

En cuanto a las modificaciones del endotelio vascular, se sabe que este regula el tono, la permeabilidad, la coagulación, la adhesión leucocitaria y el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos. Fisiológicamente la enzima óxido nítrico sintasa endotelial produce óxido nítrico y mantiene un estado de vasodilatación, inhibiendo

la agregación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos. Condiciones como la inflamación crónica, la resistencia periférica a la insulina y el estrés oxidativo reducen la bio-disponibilidad del óxido nítrico, favoreciendo un endotelio proinflamatorio y protrombótico (Ma et al., 2021).

En pacientes con ERI se patentó casi siempre un riesgo cardiovascular elevado debido a la inflamación sistémica y la disfunción precoz del endotelio. Las citocinas aumentan la expresión de moléculas de adhesión y selectinas que facilitan el reclutamiento de monocitos y reducen la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, mecanismo que se ve potencializado en pacientes con obesidad, dislipidemias y resistencia periférica a la insulina. Los agonistas GLP-1 pueden mejorar la función endotelial a partir de la activación de vías como la PI3K/Akt, incrementando la disponibilidad del óxido nítrico y reduciendo las especies reactivas de oxígeno. Al mismo tiempo, es capaz de disminuir la expresión de algunas moléculas de adhesión y la infiltración monocítica en la pared del vaso. Estos efectos, además de limitar la inflamación vascular, podrían contribuir a retrasar la formación y progresión de la placa aterosclerótica (Battistoni et al., 2025).

La mejoría en la salud del endotelio podría explicarse también por la disminución de la presión arterial, que proviene de la pérdida de peso corporal, la disminución de la glucemia, los triglicéridos circulantes y la inflamación sistémica en general, por tanto, el beneficio cardiovascular de los agonistas GLP-1 tiene una génesis multifactorial, respaldando así su utilización clínica global. En el contexto de las ERI esto es relevante, sobre todo en la AR, LES y AR, patologías que presentan una aterosclerosis acelerada. Los agonistas GLP-1 aportarían un beneficio dual en pacientes con obesidad o diabetes, pues mejoran increíblemente el perfil cardio metabólico y, potencialmente, pueden disminuir algunos mecanismos inflamatorios intrínsecamente ligados al daño endotelial (Engin, 2024).

La AR es una ERI autoinmune caracterizada por sinovitis persistente, producción de autoanticuerpos, hiperplasia de los fibroblastos sinoviales y destrucción progresiva del cartílago y el hueso. Si bien la terapia con anticuerpos monoclonales y otros fármacos ha modificado el pronóstico de la misma, gran parte de los pacientes mantiene inflamación residual, dolor, discapacidad y/o comorbilidades metabólicas y cardiovasculares. La obesidad, asociada a la resistencia periférica a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular asociada en general aumentan esa carga inflamatoria y empeoran la evolución clínica, así como la probabilidad de tener mejores respuestas terapéuticas (Karacabeyli et al., 2024).

Si bien hasta la fecha no se dispone de ensayos aleatorizados de tamaño y condiciones metodológicas adecuadas para demostrar que los fármacos agonistas GLP-1 disminuyen la actividad de la AR o previenen el daño estructural, la evidencia disponible en poblaciones con ERI y otros estudios retrospectivos apunta a la misma

conclusión mediante datos indirectos. Por tanto, los medicamentos en sí no deben considerarse como una posible sustitución a la tradicional terapia con metotrexato y otros inhibidores de JAK. No obstante, su potencial no debe ser desechado del todo, pues bien podría situarse como terapia complementaria en pacientes con AR y comorbilidades cardiovasculares y metabólicas importantes (Karacabeyli et al., 2024).

La evidencia actual disponible inicia con pequeñas poblaciones de pacientes con diagnóstico de AR e AP, que fueron tratados con agonistas GLP-1 por indicaciones metabólicas y endocrinas. Entre quienes respondieron al tratamiento se patentó una reducción del DAS28 de casi el 50 %. Este cambio sugiere una disminución bastante importante de la actividad inflamatoria, a pesar de haber sido medido en una muestra relativamente pequeña. Existen también revisiones sistemáticas y de alcance, donde se ha identificado posibles mejoras en aspectos como el manejo del dolor, los marcadores inflamatorios y las puntuaciones en la actividad de la AR. Sin embargo, fueron empleados diferentes fármacos, dosis y criterios de valoración, por lo que la heterogeneidad de estos atenta contra las conclusiones (Yen et al., 2025).

Por tanto, la demostración consistente de que los agonistas GLP-1 reduzcan el número de articulaciones inflamadas, mejoren de manera independiente los marcadores biológicos de actividad inflamatoria, permitan disminuir las dosis de corticoides o eviten las lesiones óseas no se ha logrado. Todavía, de la misma forma, no se ha podido dilucidar si existe alguno de estos fármacos en concreto que posea mayor actividad inmunomoduladora en la AR. El uso de agonistas GLP-1 tampoco se ha asociado con la prevención del desarrollo posterior de la enfermedad en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2. Según un estudio multicéntrico de 2025 que utilizó la red TriNetX y comparó pacientes que usaban agonistas GLP-1 frente a los que usaban inhibidores de DPP-4, esquema de insulinoterapia e inhibidores de SGLT2, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo posterior de AR (Yen et al., 2025).

En cuanto al riesgo cardiovascular en la AR, este es un terreno importante para estudiar el papel de los agonistas GLP-1, ya que existen múltiples estudios en los últimos años que demuestran una asociación entre dichos medicamentos y la disminución del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, así como de eventos de esta índole tales como anginas, infartos y disección de la aorta. Del mismo modo, en pacientes con AR y diabetes tipo 2, se encontró un menor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales y venosos en usuarios de agonistas GLP-1 frente a otros antidiabéticos, lo cual es especialmente útil teniendo en cuenta que la AR genera un estado protrombótico (Yen et al., 2025).

Hasta el momento no se han identificado en los estudios interacciones farmacológicas entre los agonistas GLP-1 y

el tratamiento antirreumático propiamente dicho, el cual contempla al clásico metotrexato, pero también a la hidroxicloroquina, la leflunomida, los agentes biológicos e inhibidores de JAK. No obstante, los efectos como el enlentecimiento del vaciamiento gástrico sí puede generar un impacto en la absorción de medicamentos orales, especialmente en las fases iniciales del tratamiento o escalamiento de la dosis. De la misma forma, los efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas y disminución de la ingesta de alimentos deben considerarse pues puede influir en la adherencia terapéutica al tratamiento de la AR (Karacabeyli & Lacaille, 2024).

En cuanto a la AP, esta es una patología inmunomediada relacionada con la psoriasis cutánea, se caracteriza por la participación del eje de las interleuquinas 23 y 17, la activación de los linfocitos Th17, macrófagos, células dendríticas y la elevada co-prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. La obesidad en sí no solo es un factor de riesgo para la AP, sino que también se relaciona con una mayor actividad inflamatoria, una respuesta peor a los fármacos biológicos y menores tasas de remisión clínica. Desde la fisiología, los agonistas GLP-1 podrían relacionarse con efectos positivos como la disminución del inflammasoma, la reducción de las interleuquinas y la activación de los principales ejes inflamatorios vinculados con la enfermedad. Por otro lado, la pérdida de peso relacionada con la regulación del perfil proinflamatorio crónico del tejido adiposo y las adipocinas podría crear un entorno inmune menos propenso a la actividad de la AP.

La evidencia clínica disponible es bastante limitada, siendo principalmente de estudios de casos y otros observacionales. En algunas series de pacientes diabéticos se observó relación entre el tratamiento complementario con agonistas GLP-1 y la disminución de la actividad clínica de la AP, así como una mejoría notable en la medición de los marcadores biológicos. No obstante, por la metodología de los estudios no existe una fortaleza suficientemente potente como para establecer causalidad. La literatura apunta a que existe una gran coexistencia de obesidad y psoriasis y algunas investigaciones han demostrado que el uso de agonistas GLP-1 podría estar relacionado con la mejora de las lesiones cutáneas, reduciendo el índice Psoriasis Area and Severity Index (PASI), probablemente un efecto indirecto de la pérdida de peso y modulación de la respuesta inflamatoria.

Continuando con las ERI, el LES es una enfermedad autoinmune compleja en la cual se pierde la tolerancia inmune, con producción de autoanticuerpos, formación de inmunocomplejos y afectación multiorgánica importante. En la fisiopatología del LES participan diversos mecanismos como la activación linfocitaria, la actividad de células dendríticas plasmocitoides, la producción excesiva de interferones tipo I, activación de la vía del complemento, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Los pacientes

con LES además presentan una prevalencia considerable de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, lo cual se relaciona no solo a la enfermedad crónica, sino también al uso prolongado de glucocorticoides. Al tener este perfil inmunometabólico, el interés en investigar los potenciales efectos de los agonistas GLP-1 no se ha hecho esperar.

La primera evidencia clínica disponible procede de un estudio retrospectivo de la Universidad de Nueva York, que incluyó un número no muy grande de pacientes con diagnóstico de LES tratados con agonistas GLP-1, principalmente por concomitancia de diabetes y obesidad. En el seguimiento de estos, no se empleó una metodología destinada a demostrar la mejoría clínica de la ERI, sin embargo, sirvió como base para respaldar el perfil de seguridad inicial y la eficacia metabólica. Otros estudios observacionales de mayor magnitud han aportado algunos datos que apuntan a que en pacientes con LES y diabetes mellitus tipo 2, el uso de agonistas GLP-1 se asoció con menor riesgo de eventos cardiovasculares y renales adversos, así como de mortalidad en general (Hanif et al., 2026).

Otros datos publicados en el presente año sugieren además que la exposición de este perfil de pacientes a los agonistas GLP-1 podría estar asociada con menores riesgos de exacerbación del LES, nefritis lúpica, hospitalización y mortalidad en general, si bien estos datos provienen de bases observacionales y no demuestran causalidad. La nefritis lúpica se mantiene en el foco de interés debido al efecto nefro protector de estos medicamentos, siendo patentado en algunos relatos de congresos una menor progresión de la enfermedad renal y menor riesgo de desenlaces cardiovasculares y mortalidad en general. No obstante, dichos resultados son solo preliminares y aún debe construirse una evidencia consistente.

En cuanto a la tolerabilidad de los GLP-1, esta es bastante aceptable en pacientes con LES y no parece aumentar de manera significativa las exacerbaciones de la enfermedad. Los eventos adversos más importantes son similares a los de la población general y predominantemente gastrointestinales. En conjunto, el uso de dichos fármacos podría ser especialmente útil en pacientes con LES que presentan obesidad y diabetes mellitus tipo 2 asociadas, pudiendo disminuir el riesgo metabólico y cardiovascular, así como ayudar a preservar por más tiempo la función renal, si bien se necesita de un mayor número de estudios que demuestren consistentemente esta conclusión.

Abordando otras patologías, las espondiloartritis comprende un grupo de enfermedades inflamatorias que van desde la espondilitis anquilosante hasta otras formas periféricas. Se caracteriza por la inflamación de la entesis, las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral, con una participación importante del eje de las interleuquinas 23 y 17, los linfocitos T activados y las poblaciones linfoides innatas. A diferencia de la AR, esta combina los

fenómenos de inflamación y reparación, formación ósea patológica que lleva a la anquilosis en un número considerable de pacientes. En este sentido la obesidad y las alteraciones en el perfil metabólico se vuelven relevantes puesto que se han asociado con una mayor actividad clínica, peor función física y menor respuesta a la terapia con agentes biológicos (Bilgin et al., 2025).

Es así que los agonistas GLP-1 podrían considerarse como una opción interesante, puesto que aportarían beneficios secundarios a la reducción del peso corporal, la mejoría de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la inflamación metabólica. Algunas revisiones de alcance publicadas hasta el 2025 muestran que la espondiloartritis axial tiene muy poca representación en la literatura relativa a los agonistas GLP-1, siendo que no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la progresión de la enfermedad en este tipo de pacientes. Un estudio retrospectivo presentó que los agonistas GLP-1 se asociaron a una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares, progresión de enfermedad renal crónica y eventos cardiovasculares mayores, sin embargo, al tratarse de un estudio observacional no existió causalidad implicada (Pena et al., 2025).

En la práctica actual, el uso de agonistas GLP-1 puede ser especialmente útil en pacientes con espondiloartritis y obesidad puesto que al disminuir el peso corporal la carga mecánica sobre la entesis es menor, mejorando así elementos como la movilidad y la independencia física. También se menciona la cuestión de la protección renal y cardiovascular en general, efectos que deben considerarse frente a pacientes que precisan de un tratamiento reumatológico a largo plazo y que es altamente lesivo para dichos sistemas, estos beneficios deben tomarse como complementarios y nunca como sustitutivos del tratamiento antiinflamatorio propio. Los agonistas GLP-1 pueden ser una interesante opción en el abordaje integral de estos pacientes, sin embargo la evidencia hasta el momento es insuficiente para considerarlos como modificadores de la enfermedad, requiriendo de estudios prospectivos y experimentales que demuestren la ventaja de recomendar su uso (Pena et al., 2025).

## CONCLUSIONES

Las ERI son patologías que presentan en su fisiopatología común una desregulación inmunológica importante, relacionada con fenómenos como la pérdida de la tolerancia, la creación de autoanticuerpos y la proliferación sistémica de inmunocomplejos. La relativamente reciente comprensión del impacto que tiene el metabolismo sobre la salud inmunológica y la creación o regulación de un ambiente proinflamatorio ha permitido expandir el horizonte de investigación en cuanto a la posibilidad de implementar tratamientos complementarios en pacientes con perfiles metabólicos que perpetúan la inflamación crónica de bajo grado, como la obesidad, dislipidemias,

diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades que generalmente se presentan en conjunto con las ERI, empeorando su pronóstico y favoreciendo la actividad clínica y laboratorial. En este sentido, la asociación de agonistas GLP-1 parece ser una alternativa prometedora en el tratamiento integral de estos pacientes, si bien la evidencia es todavía precoz y se requiere de estudios con mayor fortaleza y rigor metodológico.

## REFERENCIAS

- Ansari, S., Khoo, B., & Tan, T. (2024). Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 20, 447–459. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00979-9>
- Battistoni, A., Piras, L., Tartaglia, N., Carrano, F. M., De Vitis, C., & Barbato, E. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the endothelium: Molecular and clinical insights into cardiovascular protection. *Frontiers in Medicine*, 12, 1669685. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1669685>
- Beutler, L. R. (2026). GLP-1 physiology and pharmacology along the gut-brain axis. *The Journal of Clinical Investigation*, 136(2), e194744. <https://doi.org/10.1172/JCI194744>
- Bilgin, E., Venerito, V., & Bogdanos, D. P. (2025). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in rheumatology: A review of current evidence and future directions. *Autoimmunity Reviews*, 24(9), 103864. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103864>
- Chamchoum, E., Katrib, N., Nassif, N., Ratel, Y., & Rida, M. A. (2025). Glucagon-like peptide and its receptor agonists for the treatment of rheumatic diseases. *World Journal of Experimental Medicine*, 15(3), 107020. <https://doi.org/10.5493/wjem.v15.i3.107020>
- Choi, H. M., Doss, H. M., & Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
- Davison, A., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2025). Molecular mechanisms of stimulus detection and secretion in enteroendocrine cells. *Current Opinion in Neurobiology*, 92, 103045. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103045>
- Donniacuo, A., Mauro, A., Cardamone, C., Basile, A., Manzo, P., Dimitrov, J., Cammarota, A. L., Marzullo, L., Triggiani, M., Turco, M. C., De Marco, M., & Rosati, A. (2025). Comprehensive profiling of cytokines and growth factors: Pathogenic roles and clinical applications in autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8921. <https://doi.org/10.3390/ijms26188921>
- Drucker, D. J. (2025). GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 24, 631–650. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01183-8>
- Engin, A. (2024). Endothelial dysfunction in obesity and therapeutic targets. En A. B. Engin & A. Engin (Eds.), *Obesity and lipotoxicity (Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1460, pp. 489–538). Springer.
- Hammad, B. F., Zafar, N., Ullah, M., Faisal, S. J., Iftikhar, F., Waheed, H., Muzaffar, M. W., Ahmed, K., Ashraf, F., Zahid, K., Akhtar, M., & Mahmoud Fadelallah Eljack, M. (2025). Exploring the multifaceted roles of GLP-1 receptor agonists: A comprehensive review. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 6, 1590530. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2025.1590530>
- Hanif, M., Nagarajan, J. S., Murphy, R., Sah, S. P., Ye, S., Perl, A., & Taub, C. C. (2026). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with type 2 diabetes. *The American Journal of Medicine*, 139(6), 769–781.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2026.02.016>
- Jácome Aguilar, A. L., & Jácome Aguilar, E. N. (2026). Asociación entre psoriasis y síndrome metabólico: Implicaciones clínicas. *Ciencia Y Educación*, 7(2.2), 254 - 262. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18948517>
- Karacabeyli, D., & Lacaille, D. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with inflammatory arthritis or psoriasis: A scoping review. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 30(1), 26–31. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001949>
- López, M., & Gualillo, O. (2024). Rheumatic diseases and metabolism: Where centre and periphery meet. *Nature Reviews Rheumatology*, 20, 783–794. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01178-6>
- Ma, X., Liu, Z., Ilyas, I., Little, P. J., Kamato, D., Sahebkar, A., Chen, Z., Luo, S., Zheng, X., Weng, J., & Xu, S. (2021). GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): Cardiovascular actions and therapeutic potential. *International Journal of Biological Sciences*, 17(8), 2050–2068. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59965>
- Martinis, E., Tonon, S., Colamatteo, A., La Cava, A., Matarese, G., & Pucillo, C. E. M. (2025). B cell immunometabolism in health and disease. *Nature Immunology*, 26(3), 366–377. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02102-0>
- Patiño-Martínez, E., & Kaplan, M. J. (2025). Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 21(7), 377–395. <https://doi.org/10.1038/s41584-025-01267-0>

- Pena, C., Subedi, B., Akbari, H., Lau, A., Rodriguez, F., & Tan, I. (2025). Impact of GLP-1 receptor agonists on major adverse cardiovascular events in ankylosing spondylitis: A retrospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 84, 1289–1290. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.06.582>
- Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 541–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
- Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2021). The immunology of rheumatoid arthritis. *Nature Immunology*, 22(1), 10–18. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00816-x>
- Yen, F.-S., Wang, S.-I., Hwu, C.-M., Huang, C.-W., Chang, R., Hsu, C.-C., & Wei, J. C.-C. (2025). Comparative risk of rheumatoid arthritis between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes. *Journal of Autoimmunity*, 157, 103493. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103493>
- Yuseff, M.-I., Pierobon, P., Reversat, A., & Lennon-Duménil, A.-M. (2013). How B cells capture, process and present antigens: A crucial role for cell polarity. *Nature Reviews Immunology*, 13(7), 475–486. <https://doi.org/10.1038/nri3469>
- Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y., Tian, Y., Pang, Y., Zhang, C., & Gao, J. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>

### Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Contribución de los autores:

Liliana Teruel-Leyva, Victorino Chicapa-Vicente, Ricardo Sebastian Mayorga-Miranda, Dennys Javier Marquez-Silva, Gary Raúl Vaca-González, Daniela Stefania Gallardo-Ruiz: Concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación, redacción del manuscrito, revisión crítica del contenido, análisis estadístico, supervisión general del estudio. Xavier Quinonez-Ku: adquisición de datos, análisis e interpretación, revisión crítica del contenido.

### Declaración ética:

El estudio aborda temas relacionados con estudiantes/ personas vulnerables, pero se realizó únicamente mediante revisión documental, análisis de información secundaria o bases de datos públicas. No implicó la participación directa de seres humanos ni el manejo de información personal identificable.